Dan Ştefan Vladuţiu
Ina Maria Kacso
Crina Rusu
Diana Moldovan
Alina Potra
Costel Spânu
Silvia Spânu

Nefrologie

Editura Medicală Universitară
“Iuliu Haţieganu” Cluj-Napoca
2016

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Nefrologie / Dan Ştefan Vladuţiu, Ina Maria Kacso, Crina Rusu, ...
Cluj- Napoca : Editura Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", 2016
Conţine bibliografie
ISBN 978-973-693-650-0
I. Vladuţiu, Dan Ştefan
II. Kacso, Ina Maria
III. Rusu, Crina
616.61

Editura Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, tel. +40264596089
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 400023, str. Victor Babeş nr. 8, tel. +40264597256
Coperta şi tiparul executat la S.C. Cartea Ardeleană S.R.L. Cluj-Napoca, 400210, str. Mecanicilor nr. 48, tel. +40364117246

PRINTED IN ROMÂNIA

Cuprins

GLOMERULOPATII

Dan Stefan Vlăduțiu

Definiție

Bolile glomerulare (**glomerulopatiile, nefropatiile glomerulare**) interesează iniţial şi prevalent structura (şi funcţia) diverselor elemente ale glomerulilor. In majoritatea statisticilor din centrele de dializă, glomerulopatiile reprezintă cea mai importantă cauză de insuficienţă renală cronică terminală.

Termenul de "**glomerulonefrită**" se utilizează deseori sinonim cu cel de "glomerulopatie", dar ar trebui rezervat doar formelor în care se întâlneşte inflamaţie, în special proliferare celulară (de ex. glomerulonefrită poststreptococică, mezangioproliferativă etc.).

În **glomerulopatiile primare**, modificările sunt limitate la rinichi (iar consecinţele sistemice, de ex. hipertensiune arterială, edem pulmonar, uremie sunt consecutive alterării funcţiei glomerulare); în **glomerulopatiile secundare** este vorba de o suferinţă glomerulară apărută în cadrul unei afecţiuni generale (infecții, boli autoimune, expuneri la medicamente). Din punct de vedere etiologic, glomerulopatiile primare sunt deseori idiopatice, în timp ce formele secundare au frecvent o cauză cunoscută.

Sub raport evolutiv, **glomerulopatiile acute** se dezvoltă în zile-săptămâni, cele **rapid progresive (subacute)** în săptămâni până la aproximativ 3 luni, iar cele **cronice** – în peste 3 luni, în general ani sau decenii.

Etiologie

Cauzele pot fi identificate doar la aproximativ jumătate dintre suferinţele glomerulare: infecţii, boli generale (reumatismale; neoplazii - inclusiv hematologice), afecțiuni genetice etc. (v. Tabelul 1.1). Prevalența formelor idiopatice rămâne semnificativă.

Patogeneză

Mecanismele care duc la leziuni glomerulare pot fi:

1. **imunologice** (cele mai frecvente);

2. **neimunologice** – metabolice (diabetul zaharat), hemodinamice (hipertensiunea arterială), genetice, infecţioase (de ex. în infecția cu virusul HIV).

Mecanisme imunologice ale leziunilor glomerulare

Inițierea leziunilor glomerulare poate avea loc ca urmare unor variate tipuri de perturbări imunologice:

a)formarea de autoanticorpi îndreptaţi împotriva unor antigene glomerulare structurale, intrinseci (de ex. anticorpi anti-membrană bazală glomerulară);

Tabelul 1.1 Cauze mai frecvente ale glomerulopatiilor

În legatură cu infecţii	**Bacteriene** streptococi, stafilococi, enterococi, pneumococi, meningococi, Salmonella thyphi, Treponema pallidum, Yersinia enterocolitica
	Virale hepatită B sau C, HIV, rujeolă, varicelă, parotidită epidemică, mononucleoză infecțioasă, ARBO-, ECHO-, Coxsackie-virusuri
	Rickettsiene
	Parazitare malarie, toxoplasmoză, trichineloză, filarioză, schistostomiază, tripanosomiază
În boli metabolice	Diabet zaharat
În boli reumatismale	Lupus, poliartrită reumatoidă, vasculite
În afecţiuni tumorale	Tumori solide (de ex. colon), limfoame, leucemii, gamopatii monoclonale
În afecţiuni genetice	Sindrom Alport, boala Fabry, sindrom nefrotic congenital, osteo-onycho-distrofie
În legătură cu medicamente	Anticonvulsivante, săruri de metale grele (Au, Bi, Hg), antiinflamatoare nesteroidiene
În afecţiuni circulatorii	Hipertensiune arterială, tromboză de venă renală, pericardită constrictivă
În legătură cu sarcina	Preeclampsie, eclampsie
În legătură cu transplantul renal	
Idiopatice	

b) apariția de complexe imune circulante și depunerea lor ulterioară în corpusculii renali;

c) producerea complexelor imune “in situ”, local, intraglomerular;

d) prezența unor anticorpi îndreptaţi împotriva antigenilor citoplasmatici ai neutrofilelor (ANCA);

e) reacţii imune de tip celular.

a) *Autoanticorpi îndreptaţi împotriva unor antigene glomerulare intrinseci*

Exemplul clasic pentru această situație este boala Goodpasture, în care apar anticorpi îndreptaţi împotriva unor antigene proprii localizate în lanţul **α**3 al colagenului de tip IV. Aceste antigene se găsesc atât în membranele bazele ale

anselor capilare glomerulare cât și în pereții alveolelor pulmonare. Formarea de autoanticorpi cu afinitate încrucișată explică apariția simultană a suferinței renale (glomerulonefrită) și pulmonare (alveolită).

b) *Complexele imune circulante*

Antigenele și anticorpii corespunzători se pot combina în torentul circulator. Complexele imune astfel formate circulă în sînge și se pot depune ulterior în rinichi (de ex. în crioglobulinemie sau glomerulonefritele postinfecțioase). Antigenele din structura complexelor pot fi exogene (streptococice, parazitare, virale – de ex. virusuri hepatitice B sau C, substanţe chimice – de ex. medicamente) sau endogene (neoantigeni tumorali, crioglobuline, anticorpi antinucleari, tireoglobulina). În numeroase glomerulonefrite antigenele nu pot fi identificate. Depunerea complexelor imune circulante în glomeruli este favorizată de suprafaţa endotelială întinsă și presiunea ridicată din capilarele glomerulare, de fluxul sanguin renal abundent și de eventuale afinităţi electrostatice sau structurale între complexe şi componentele filtrului glomerular. Complexele imune circulante au de regulă dimensiuni mari, nu trec de membrana bazală glomerulară și se depun subendotelial sau în mezangiu.

c) *Complexe imune formate "in situ" în rinichi*

In anumite glomerulopatii (de ex. membranosă) complexele imune se formează direct în rinichi, din antigene deja existente în glomeruli sau implantate anterior din circulație, la care se atașează ulterior anticorpii circulanți corespunzători. Antigenele pot fi exogene, din mediu (de ex. agenţi infecţioşi, medicamente) sau endogene, de la pacient (de ex. nucleosomi). Având dimensiuni mai mici, antigenele singure pot trece prin membrana bazală glomerulară, combinația cu anticorpii făcându-se în continuare pe versantul epitelial al membranei bazale. Astfel se explică de ce complexele formate "in situ" se localizează frecvent epimembranar (și mai rar în mezangiu).

d) *Anticorpii indreptaţi împotriva componentelor citoplasmatice ale neutrofilelor (ANCA – Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)*

Apar în anumite vasculite şi glomerulonefrite proliferative extracapilare. Studii in vitro au demonstrat că ANCA proveniți de la pacienți cu polangeită activează, în prezența citokinelor, neutrofilele, care suferă reacții de degranulare, eliberează radicali liberi de oxigen și aderă apoi de celulele endoteliale, pe care le lezează până la distrugere.

e) *Imunitatea de tip celular*

Limfocitele T pot interveni în patogeneza nefrozei lipoidice și a unor forme de glomeruloscleroză focală prin secreţia de factori solubili care pro-

movează proteinuria. Celulele T helper eliberează substanțe chemotactice care atrag macrofagele, activează celulele killer naturale și stimulează producerea de anticorpi de către limfocitele B. Celulele T efectoare pot ”ataca” direct antigenele de pe diversele tipuri de celule glomerulare.

Producerea leziunilor

Prezența autoanticorpilor sau a complexelor imune circulante în glomeruli poate duce la leziuni glomerulare pe mai multe căi, de cele mai multe ori intricate:

- inițiază infiltrarea glomerulilor cu leucocite (monocite, neutrofile, limfocite); la hipercelularitatea care rezultă se adaugă proliferarea celulelor glomerulare propriu-zise (endoteliale, mezangiale, epiteliale);
- favorizează eliberarea a numeroși mediatori ai inflamației;
- conduce la modificări inflamatorii și trombotice ale endoteliului capilarelor glomerulare;
- determină leziuni distrofice ale celulelor glomerulare care pot merge pana la necroză.

Imunoglobulinele, legate de antigenele corespunzătoare, declanșează, prin fragmentul Fc, cascada complementului. Rezultatul este formarea ”complexului de atac membranar” (compus din fracțiunile C5-C9), o perforină care străpunge membranele și lizează celulele. Unele fracțiuni ale complementului - C5a și C3a - exercită un chemotactism puternic pentru neutrofile, monocite, macrofage.

Fragmentul Fc al imunoglobulinelor activează și receptori localizaţi pe monocite, neutrofile, eozinofile, limfocite și mastocite, care eliberează o gamă variată de mediatori ai inflamaţiei (citokine – de ex. TNF – tumoral necrosis factor, interleukina 1, γ-interferon, chemokine; factori de creștere – de ex. PGF - platelet-derived growth factor sau TGF-β - transforming growth factor-β; icosanoide, de ex. prostaglandine, leucotriene; autocoizi, de ex. histamină, PAF – platelet activating factor, activator trombocitar). Celulele mezangiale au de asemenea capacitatea de a secreta citokine și factori de creștere, fiind stimulate în acest sens de către imunoglobuline, de complexele imune, de complement, dar și de proteinele care traversează pereții lezați ai capilarele glomerulare și care declanșează secreția de matrice mezangială și depunerea de colagen.

Mediatorii menționați exercită un efect chemotactic asupra leucocitelor, stimulează proliferarea celulelor glomerulare intrinseci, favorizează exprimarea moleculelor de adeziune pe suprafața celulelor endoteliale precum și agregarea și degranularea trombocitelor. Leucocitele activate secretă metaboliţi activi de oxigen (radicali hidroxi, peroxizi, superoxizi, acid hipocloros) şi proteaze (mieloperoxidază, elastază, catepsină, gelatinază), care distrug celulele din jur

şi matricea acestora. Fixarea fragmentului Fc al imunoglobulinelor pe receptori de pe celulele NK (”natural killer”) stimulează activitatea citotoxică a acestor celule (”antibody dependent cell mediated citotoxicity”).

In ceea ce privește complexele imune, localizarea acestora influențează în mare măsură consecințele morfopatologice și clinice:

-prezența complexelor imune pe versantul subendotelial al membranei bazale, unde intră în contact cu circulația sistemică, duce la atragerea leucocitelor, la inflamație și leziuni ale celulelor endoteliale; expresia clinică a acestor modificări este sindromul nefritic acut, cu hematurie, proteinurie, edeme, hipertensiune și un grad variabil de azotemie; în cazurile severe se poate produce necroza fibrinoidă a capilarelor glomerulare, cu rupturi ale pereților capilari, proliferare celulară în spațiul Bowman (formarea de ”semilune”) și glomerulonefrita rapid progresivă și/sau microangiopatie trombotică;

-localizarea subepitelială împiedică un contact mai apropiat între complexe și sânge, respectiv celulele imune circulante, ceea ce explică de ce infiltratul celular lipseşte sau este minimal, răspunsul inflamator fiind iniţiat de mediatori solubili, in special de complement; urmarea este proteinuria importantă.

Evoluția leziunilor

Modificările glomerulare pot regresa sau se pot croniciza, în funcție de cauza determinantă, care poate dispărea sau persista, de tipul și severitatea inițială a leziunilor, de eficiența tratamentului. Inflamația cronică a glomerulilor se însoțește de modificări tubulointerstițiale (atrofie tubulară; obstrucție prin cilindri intratubulari și compresiune extrinsecă prin edem interstițial; infiltrat leucocitar și fibroză în interstițiu). Alterarea funcției renale se corelează cel mai bine cu intensitatea modificărilor tubulointerstițiale, chiar mai exact decât cu histologia glomerulară. Șansele de refacere sunt mai mari dacă inflamația tubulointerstițială este de tip acut (infiltrat leucocitar și edem interstițial), și mai reduse, cu risc de progresiune - în prezența modificărilor cronice (atrofie tubulară, fibroză interstițială).

Un rol important în producerea leziunilor tubulointerstițiale îl are proteinuria glomerulară, care antrenează în aval, către tubi, lipoproteine producătoare de specii reactive de oxigen și citokine activate, responsabile de leziuni ale epiteliului tubular și de infiltratul interstițial cu celule T și macrofage. Numărul de fibroblaști crește în interstițiu, prin transformare din celule epiteliale (”tranziție epitelial-mezenchimală”) și mezenchimale, sub acțiunea FGFT-2 (fibroblast growth factor 2), PDGF (platelet growth factor), TGF-β (transforming growth factor) și a altor citokine. Fibroblaștii secretă tenascină și fibronectină, care constituie matricea pe care se depune colagenul, completând procesul de fibrogeneză.

La rândul lor, leziunile tubulare (obstrucție, compresiune extrinsecă din partea interstițiului, distrucția epiteliului) lasă glomerulii din amonte fără continuitate. Inflamația tubulointerstițială afectează și capilarele peritubulare, aflate în continuitatea capilarelor glomerulare și a arteriolei eferente. Creșterea presiunii în patul vascular peritubular se propaga retrograd, ducând la ”congestia” ghemului vascular glomerular, la scleroza mezangiului și ulterior a întregului glomerul.

Mecanisme neimunologice ale leziunilor glomerulare

Glomerulopatia diabetică. La pacienții diabetici crește presiunea intraglomerulară, se observă expansiunea matricei mezangiale (uneori sub forma nodulilor Kimmelstiel-Wilson), apar modificări ale membranei bazale glomerulare cu proteinurie importantă și, în final, glomeruloscleroză. La hipertensiunea intraglomerulară contribuie sistemul renină-angiotensină, prin vasosconstricția preferențială a arteriolei eferente indusă de angiotensina II. Expansiunea matricii mezangiale și distrugerea citoskeletonului celular este favorizată de hiperglicemia cronică și de produșii avansați de glicozilare (Advanced Glycosilation End Products, rezultați din legarea glucozei de aminoacizi sau proteine). Unele citokine, cum ar fi TGF-β (Transforming Growth Factor) şi VEDG (Vascular Endotelial Growth Factor), stimulează de asemenea producerea de matrice mezangială. Modificările membranei bazale glomerulare (îngroșare, alterarea barierei electrice pentru albumine, reducerea nefrinei din podocite) contribuie la proteinuria care reprezintă ea însăși un factor de progresiune a suferinței renale.

Hipertensiunea arterială. Propagarea valorilor tensionale crescute către ansele capilare glomerulare contribuie, împreună cu angiotensina II, la congestia glomerulară, care stimulează producerea de matrice mezangială. Hipertensiunea arterială cronică se însoțește de îngroșarea și hialinizarea pereților arteriolari, cu ischemie glomerulară cronică și scleroza corpusculilor renali. La proliferarea intimei arteriolare mai contribuie și unii factori de creştere (epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, citokine). Hipertensiunea malignă determină necroză fibrinoidă a arteriolelor și anselor capilare glomerulare, microangiopatie trombotică și insuficiență renală cu progresiune rapidă.

Boli ereditare glomerulare. In sindromul Alport apar mutaţii pe genele care codifică sinteza lanțurilor α3, α4 și α5 a colagenului de tip IV. Ca urmare, membrana bazală glomerulară se îngroaşă şi se clivează iar glomerulii se sclerozează progresiv. In boala Fabry, mutații ale genei GLA de pe cromozomul X provoacă un deficit de galactozidază A și acumularea unei glicolipide (Gb-3) în vase și diverse organe, inclusiv rinichi. Numeroase forme de glomeruloscleroză focală sunt datorate unor defecte ale genelor care codifică proteine podocitare.

Glomerulopatii infecţioase. Infecţiile pot determina leziuni glomerulare prin mai multe mecanisme:

-depunerea de complexe imune circulante (de ex. glomerulonefrita poststrepto-

cocică, crioglobulinemia din infecţia cronică cu virusul hepatitic C);
-stimularea formării de amiloid AA;
-elaborarea de nefrotoxine (de ex. verotoxina, din infecţiile cu E.coli);
-invazie glomerulară directă (de ex. virusul HIV: infecţia celulelor glomerulare induce formarea de TGF-β cu producerea de matrice mezangială şi scleroză).

Morfopatologia glomerulopatiilor

Glomerulopatiile reprezintă o indicaţie de bază pentru efectuarea biopsiei renale. Materialul obţinut prin biopsie se examinează de rutină la microscopul optic şi cu imunofluorescenţă/imunoperoxidază, iar în situaţii selecţionate şi la microscopul electronic.

Microscopia optică foloseşte coloraţii variate (hematoxilină-eozină: pentru apreciere generală şi diferenţierea elementelor celulare; argint-metenamină: pentru evaluarea membranele bazale glomerulare şi a matricei mezangiale; PAS: pentru studiul peretelui capilarelor glomerulare, a capsulei Bowman, a membranelor bazale tubulare, a expansiunii mezangiale si a depunerilor; tricrom Masson: pentru colagen și zone de scleroză, pentru depuneri; roşu Congo: pentru amiloid).

Imunofluorescenţa/imunoperoxidaza analizează substanţele depuse în glomeruli. Cu ajutorul anticorpilor monoclonali specifici sunt căutate în primul rând depunerile imune (imunoglobuline, fracţiuni ale complementului), dar şi alte substanţe (de ex. fibrina). Unii antigeni depuşi în glomeruli se pot de asemenea evidenţia cu anticorpi monoclonali.

Microscopia electronică oferă detalii despre membrana bazală glomerulară şi despre ultrastructura depunerilor şi a celulelor. Această examinare este decisivă pentru anumite afecţiuni, de ex. sindrom Alport, nefropatie crioglobulinemică, boala depozitelor dense.

Principalele tipuri de leziuni care pot fi întâlnite în glomerulonefrite sunt enumerate în continuare.

Proliferarea - reprezintă creşterea numărului de celule din glomerul, ca urmare a migrării unor elemente figurate din sânge (leucocite neutrofile, monocite etc.) sau a înmulţirii celulelor glomerulare intrinseci: endoteliale, mezangiale şi ale capsulei Bowman. Membrana bazală glomerulară împarte glomerulul într-un compartiment endocapilar, situat către ansele capilare, şi unul extracapilar, subepitelial, către spaţiul urinar. In consecință, proliferarea poate fi:

- *endocapilară*: creşterea numărului de celule endoteliale şi/sau mezangiale; se poate adauga acumularea de leucocite și fibrină în glomerul (exsudația);
- *extracapilară*: creşterea numărului de celule în interiorul capsulei Bowman, cu formarea de "semilune" ("crescents"); în compoziţia acestor semilune intră monocite, macrofage, celule capsulare parietale și viscerale, fibrină; semilunele sunt iniţial celulare, fibrozându-se ulterior; ele reprezintă una dintre formele cele mai grave de afectare renală, ducând la dispariţia spaţiului de filtrare glomerulară.

o Necroza anselor capilare, care este însoţită frecvent de tromboză.

o Depunerile sunt reprezentate de material imun (imunoglobuline, complexe imune circulante, complement), dar şi de fibrină, amiloid etc. In raport cu membrana bazală glomerulară, depunerile se pot localiza:

o subendotelial sau în mezangiu;

o endomembranar, in membrana bazală propriu-zisă;

o subepitelial, între membrana bazală şi celulele epiteliale viscerale ale capsulei Bowman (podocitele)

Imunofluorescenţa poate diferenţia două mari tipuri de depuneri imune:

- granulare, discontinue, constituite în general din complexe imune;
- liniare, regulate, înşirate uniform de-a lungul membranei bazale glomerulare, alcătuite din anticorpi anti-membrană bazală glomerulară.

• Leziunile membranei bazale glomerulare sunt reprezentate de îngroşare, dedublare, clivare, depuneri.

• Fibroza - depunerea de colagen pe matrice extracelulară secretată de miofibroblași – poate evolua către vindecare tisulară sau, mai frecvent, către scleroză, leziune cicatricială, de înlocuire a unui țesut viabil cu unul acelular, format din colagen nestructurat.

Leziunile pot interesa majoritatea glomerulilor (> 50%), situaţie când se vorbeşte de forme difuze, sau se pot limita la anumiţi glomeruli (< 50%), când termenul folosit este de modificări focale. Dacă se in în considerare extinderea la nivelul unui glomerul, atunci leziunile sunt globale (interesează cele mai multe dintre ansele unui glomerul) sau segmentale (limitate la anumite anse).

Leziunile descrise pot apărea izolat, dar de cele mai multe ori se combină între ele, realizând diverse tipuri morfopatologice de glomerulopatii.

Manifestări clinice în glomerulopatii

Glomerulopatiile se exprimă clinic prin proteinurie, hematurie, edeme, hipertensiune arterială și insuficiența renală. In glomerulopatiile din bolile sistemice se adaugă simptomatologia extrarenală proprie acestor afecţiuni.

Aceste manifestări nu apar de regulă izolat, ci se asociază în cadrul diverselor sindroame glomerulare, dintre care cele mai importante sunt:

- *sindromul nefritic acut* - reprezintă echivalentul clinic al inflamaţiei glomerulare acute şi se caracterizează prin apariţia, adesea brutală, a hematuriei (cu cilindri hematici), proteinuriei, edemelor, hipertensiunii arteriale şi, uneori, a insuficienţei renale; intensitatea cu care se exprimă diferitele fenomene patologice în cadrul sindromului este variabilă, de la variantele complete, în care toate semnele sunt prezente, la numeroase forme incomplete, oligosimptomatice; substratul morfopatologic clasic al sindromului nefritic este glomerulonefrita proliferativă endocapilară;
- *glomerulonefrita rapid progresivă (insuficienţa renală rapid progresivă):* pa-

cienţii dezvoltă insuficienţa renală pe parcursul a 1–3 luni, în asociere cu hematurie, proteinurie moderată şi grade variabile de edeme şi hipertensiune arterială; substratul este proliferarea extracapilară (semilune) în majoritatea glomerulilor;

- *sindromul nefrotic* – este dominat de proteinuria masivă (peste 3.5 g/1.73 m2/24h), cu consecinţele acesteia: hipoalbuminemie (sub 3 g/dl), hipoproteinemie (sub 6 g/dl), hiperlipemie cu lipidurie şi, frecvent, edeme; sindromul nefrotic poate avea la bază aproape orice tip de glomerulopatie, dar este quasiconstant în glomerulopatia cu modificări minime, nefropatia diabetică avansată, glomerulopatia membranoasă şi, în principiu, în prezenţa alterărilor membranei bazale glomerulare și ale epiteliului podocitar;
- *anomaliile urinare asimptomatice* (proteinuria şi/sau hematuria); nefropatia cu IgA se manifestă uneori numai prin hematuria recidivantă însoțită de proteinurie redusă;
- *insuficiența renală cronică (glomerulonefrita cronică).*

In ultimii ani, practica nefrologică a impus creionarea unor sindroame suplimentare: pulmorenal, al membranelor bazale glomerulare, glomerular-vascular și cel asociat bolilor infecțioase.

O glomerulopatie specifică se manifestă deseori sub forma unui anumit sindrom (de ex. nefroza lipoidică evoluează aproape întotdeauna cu sindrom nefrotic); alte afecţiuni glomerulare se pot manifesta polimorf (de ex. glomerulopatia din lupusul eritematos diseminat - sub forma tuturor combinațiilor clinice menţionate). Diversele sindroame nu se exclud reciproc, ele se pot combina la același pacient (de ex. sindrom nefritic și nefrotic).

Caracterizarea unei glomerulopatii din cât mai multe puncte de vedere - clinic, etiopatogenetic şi histologic – este esențială pentru un tratament specific.

Sindromul nefritic acut

Din punct de vedere **etiologic**, sindromul nefritic acut este frecvent legat de infecții (bacteriene – faringoamigdalită streptococică, endocardită, septicemie, abcese viscerale, șunt ventriculoatrial infectat; virale; parazitare) sau de boli autoimune (în special lupus eritematos sistemic, crioglobulinemie, vasculite). Formele idiopatice sunt de asemenea posibile (de ex. majoritatea formelor de nefropatie cu IgA).

Patogeneza este de cele mai multe ori imună, fiind vorba frecvent de depunerea glomerulară de complexe imune. Sindromul nefritic complet, sever, apare de regulă în condiţiile unei stimul antigenic masiv și persistent.

Substratul **morfopatologic** obișnuit este proliferarea endocapilară, cu infiltrarea glomerulului cu leucocite şi monocite și înmulțirea celulelor endoteliale şi mezangiale. In formele severe, proliferarea endocapilară este difuză, în formele atenuate - focală, eventual limitată la mezangiu.

Manifestări clinice. In cadrul sindromului nefritic acut se combină în

proporție variabilă:

- *hematuria - principala manifestare a inflamației glomerulare* - apare datorită leziunilor din pereții capilarelor glomerulare; sedimentul urinar ”nefritic”, ”activ” implică în primul rând hematurie glomerulară (+ proteinurie);

• *proteinuria*, în general sub 3.5 g/24h, neselectivă – cauzată de creşterea permeabilităţii capilarelor glomerulare;

• *edemele* – urmarea retenției hidrosaline prin reducerea suprafeței de filtrare glomerulară și creşterea reabsorbţiei tubulare de apă şi sodiu;

• *hipertensiunea arterială* - prin hipervolemie, creşterea concentrației sanguine a substanţelor prohipertensive – renină-angiotensină, endoteline, leucotriene, PAF – platelet activating factor, tromboxani, şi scăderea substanţelor vasodilatatoare – oxid nitric, prostaciclină;

• *insuficiență renală acută*, cu oligurie şi retenţie azotată – consecința obstrucției capilarelor glomerulare cu celule inflamatorii şi proliferarea celulelor glomerulare intrinseci, se poate asocia vasoconstricţie intrarenală şi contracţia celulelor mezangiale.

Hematuria glomerulară

Hematuria este este patologică atunci când depășește 1-2 hematii/câmp microscopic, în sedimentul urinar centrifugat, examinat cu obiectivul mare al microscopului (mărire de 40x – “high power field”). Ea poate fi macroscopică, când culoarea roşie a urinii este vizibilă cu ochiul liber, sau microscopică, când hematiile pot fi evidenţiate doar prin examinare la microscop. Hematuria asimptomatică este microscopică şi nu este însoţită de edeme, hipertensiune arterială sau oligurie – insuficienţă renală.

Clasificarea hematuriei se face în glomerulară și postglomerulară. Doar 10-20% dintre hematurii sunt de natură glomerulară, proporția fiind mai mare la copii şi mai mică la adulţi. Hematuria postglomerulară are cauze multiple: litiază renourinara, neoplasme (vezică urinară, prostată, tumoră Wilms), infecții (de ex. cistită hemoragică, tuberculoză renală), afecțiuni vasculare (infarcte renale, tromboză de venă renală, necroză papilară), hipercalciurie, hiperoxalurie, traumatisme etc.

Pentru originea glomerulară a hematuriei pledează:

- contextul clinic (apariția hematuriei în paralel cu o infecție respiratorie superioară sugerează nefropatia cu IgA; asocierea cu surditate și tulburări oculare – sindromul Alport etc.);

- combinația dintre hematurie și proteinurie peste 2-3 g/24 h, edeme sau hipertensiune arterială;

- urină brună, ”cu aspect de coca-cola”; prezență cilindrilor hematici; aspectul deformat, dismorf, al hematiilor (observabil, cel mai bine, la microscopia în contrast de fază).

La toți pacienții cu hematurie trebuie excluse afecțiuni ale tractului renourinar, prin evaluare clinică, imagistică și urologică. Prezența coagulilor de sânge în urină constituie un argument pentru originea postrenală, urologică, a hematuriei.

Sindromul nefrotic

Definiţie: Sindromul nefrotic este o formă de manifestare a unei glomerulopatii, în care caracteristica principală este proteinuria masivă (peste 3.5 g/1.73m^2/zi), cu hipoalbuminemie (sub 3 g/dl), hipoproteinemie globală (sub 6 g/dl), edeme şi hiperlipoproteinemie cu lipidurie.

Noţiunea de sindrom nefrotic este utilă din punct de vedere clinic, deoarece proteinuria masivă are în sine consecinţe semnificative. Proteinuria de 3.5 g/24 ore, fixată ca graniţă inferioară pentru încadrarea ca sindrom nefrotic, este convenţională şi trebuie privită ca orientativă.

Proteinuria glomerulară

În mod normal, aproximativ 20-25 g de proteine cu greutate moleculară sub 70 kD sunt filtrate zilnic de către glomerulii normali şi reabsorbite aproape integral în tubi. Urina finală conţine sub 0.15 g proteine/24h:

• proteine plasmatice cu greutate moleculară mică, care "scapă" reabsorbţiei tubulare,

• albumine (cel mult 30–40%, respectiv < 10-30 µg/min),

• urme de proteine plasmatice cu greutate moleculară mai mare,

• proteine provenite din rinichi şi din căile urinare (enzime din celulele renale, uromucoidul Tamm-Horsfall etc.).

In funcție de origine, proteinuria patologică poate fi:

• prerenală, de supraîncărcare, "overflow" (de ex. în mielomul multiplu, în care apar în urină lanțuri ușoare, monoclonale și cu greutate moleculară mică, de imunoglobuline);

• glomerulară (în nefropatiile glomerulare);

• tubulară (de ex. în nefropatiile interstiţiale, în care se elimină mai multe fracţiuni proteice cu greutate moleculară mai mică decât a albuminelor);

• nefrogenă, postrenală (de ex. în "iritaţiile" cronice ale căilor urinare: infecții urinare sau litiaza).

Peretele capilarelor glomerulare constituie o barieră complexă pentru majoritatea proteinelor. Numeroasele sarcini electrice negative din matricea proteică extracelulară (glicozamino-glicani, laminină, fibronectină) realizează o adevărată "barieră electrică" faţă de proteinele mici (între 75–150 kD) şi încărcate negativ, în special albumine. Membrana bazală glomerulară (îndeosebi stratul central al acesteia, lamina densa) și stratul extern al pereților capilarelor glomerulare, alcătuit din podocite, reprezintă în același timp un filtru mecanic, selectând

moleculele în funcţie de dimensiuni. Rezistența specială și calitățile de filtru ale membranei bazale sunt date de lanțurile α-3, α-4 și α-5 ale colagenului de tip IV, specifice acestei structuri (variantele α-1 și α-2 sunt prezente în toate membranele bazale). Podocitele, care alcătuiesc stratul visceral al capsulei Bowman, conțin numeroase prelungiri, pedicelele, care se întrepătrund și sunt unite între ele printr-o diafragma poroasă (”slit pore diafragm”), constituită din mai multe proteine transmembranare (nefrina, podocina, cadherina). Integritatea podocitelor și ale diafragmului poros este esențială pentru calitatea filtrului glomerular.

Proteinuria glomerulară apare în condițiile foarte diverse ale deteriorării filtrului glomerular (pierderea sarcinilor electrice negative, inflamație endotelială, discontinuități ale membranei bazale, retracția prelungilor podocitare cu denudarea membranei bazale, modificarea compoziției diaframei dintre pedicele etc.). Anomalii ale genelor care codifică moleculele structurale ale membranei bazale sau ale podocitelor pot duce la proteinurie și hematurie (de ex. în nefrita ereditară, în boala membranelor subțiri sau în unele forme de glomeruloscleroză focală și segmentală). În unele glomerulopatii s-au descris factori umorali care favorizează proteinuria (în glomerulopatia cu modificări minime - factori solubili secretaţi de limfocitele T; în glomeruloscleroza focală şi segmentală - un factor plasmatic, produs probabil de limfocite, care creşte permeabilitatea glomerulilor la albumină şi este asociat cu recurenţa bolii după transplant renal).

Diagnosticul proteinuriei glomerulare

Proteinuria, de amploare variabilă, survine în majoritatea glomerulopatiilor, fiind quasiconstantată în formele cronice. Măsurarea cantitativă prespune colectarea urinii pe 24 ore, eliminarea zilnică de proteine fiind în jur de 60-80 mg (maximum 150 mg). Colectarea pe 24 ore, dificilă și adesea inexactă, poate fi înlocuită de determinarea raportului proteinurie/creatininurie dintr-un eșantion oarecare de urina (”spot”). Valoarea astfel obținută o aproximează pe cea din urina/24 ore, cu condiția ca eliminarea de creatinină să fie în jur de 1000 mg/zi.

Diagnosticul proteinuriei glomerulare este facilitat de anumite caracteristici:

• cantitate: în general, se apreciază că orice proteinurie care depăşeşte 2 g/24h este (şi) de natură glomerulară; când cantitatea depăşeşte 3–4 g/24h, suferinţa glomerulară este practic certă (printre rarele excepţii: proteinuria Bence-Jones, în mielom);

• proteinuria glomerulară se însoţeşte frecvent şi de alte elemente de suferinţă glomerulară, cum ar fi hematuria, cilindruria, edemele, hipertensiunea arterială, insuficienţa renală;

• analiza calitativă a proteinuriei glomerulare arată întotdeauna un procent important, de peste 50–60%, de albumine (greutate moleculară 65–70 kD) şi o cantitate variabilă de proteine de dimensiuni mai mari (uneori până la câteva sute

de kD).

Determinarea **albuminuriei** (normal în jur de 3-10 mg/zi - maximal 30 mg) este un marker mai specific de suferință glomerulară decât proteinuria globală (valori între 30-300 mg erau etichetate ca ”microalbuminurie”, fiind un semn important de suferință glomerulară în diabetul zaharat şi nefropatia hipertensivă).

“Selectivitatea” proteinuriei se referă la mărimea moleculelor proteice care “scapă” filtrului glomerular. Se vorbeşte de proteinurie selectivă atunci când se elimină mai ales albumine şi proteine cu greutate moleculară până la aproximativ 150 kD (transferină, urme de IgG), și de proteinurie neselectivă, atunci când şi proteinele mai mari ajung în urină (uneori chiar IgM, de 900 kD). În general, cu cât leziunile glomerulare sunt mai importante, cu atât proteinuria este mai neselectivă.

Etiologie

Cauzele sindromului nefrotic se suprapun cu cele ale glomerulopatiilor în general. Multe forme de suferinţă glomerulară pot duce la sindrom nefrotic, dar anumite glomerulopatii se însoţesc quasiconstant de acest sindrom (nefropatia cu modificări minime, glomerulopatia membranoasă, amiloidoza şi diabetul).

Cele mai frecvente cauze de sindrom nefrotic sunt:

o la copil: glomerulopatii primare: nefroza lipoidică (70%); glomerulonefrita sclerozantă focală şil segmentală (8%); glomerulopatia membranoasă (7%);

o la adult: glomerulopatia diabetică; glomerulopatia membranoasă – secundară sau idiopatică.

Fiziopatologie. Manifestări clinice

Consecinţele pierderilor urinare ale proteinelor sunt:

- hipoalbuminemie (sub 3–2.5 g/24h), hipoproteinemie globală (sub 6–5.5 g/dl), malnutriţie;
- retenţie hidrosalină, edeme, hipotensiune arterială şi chiar insuficienţă renală acută;
- hiperlipoproteinemie;
- tulburări de coagulare;
- predispoziţie la infecţii;
- perturbări ionice şi hormonale;
- deficiențe de transport plasmatic al unor medicamente;
- suprasolicitarea reabsorbţiei tubulare de proteine, cu leziuni tubulointerstiţiale consecutive.

Hipoalbuminemia şi hipoproteinemia apar în primul rând datorită pierderilor urinare, dar şi prin accentuarea catabolismului proteic renal,
Biosinteza hepatică a proteinelor este stimulată de scăderea presiunii oncotice a plasmei dar nu poate compensa pierderile. Concentraţia albuminei scade mai

mult în interstiţii decât în plasmă, ceea ce reprezintă un mecanism de protecţie volemică în cazul instalării rapide a edemelor. Disproteinemia din sindromul nefrotic include, pe lângă hipoalbuminemie, scăderea α_1-globulinelor şi mai ales creşterea α_2-globulinelor.

Edemele sunt foarte frecvente în sindromul nefrotic şi se localizează preferenţial în zonele interstiţiale cu presiune joasă şi cu complianţă mare: la faţă - periorbitar, la membre şi la organele genitale; uneori se generalizează (anasarcă), cu ascită, colecţie pleurală, şi, mai rar, pericardică. Edemele sunt albe, moi şi păstreză impresiunea, cele faciale sunt mai accentuate dimineața.

Ipoteza fiziopatologică clasică ("**underfilling hypothesis**") afirmă că edemele sunt consecinţa proteinuriei masive, hipoproteinemiei, scăderii presiunii oncotice a plasmei, trecerii apei din vase în interstiţiu, hipovolemiei şi mecanismelor compensatorii, care încearcă să refacă volumul circulant. Aceste răspunsuri umorale şi nervoase (stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, intensificarea secreţiei de hormon natriuretic, activarea sistemului nervos simpatic) favorizează retenţia de sodiu şi apă.

Această ipoteză, a rolului exclusiv al hipovolemiei în patogeneza sindromului nefrotic, a fost contrazisă în ultimii ani de mai multe observaţii:

- adulţii cu sindrom nefrotic au deseori volumul circulant crescut, şi nu diminuat;

- activitatea reninei plasmatice nu este foarte ridicată la toți pacienții cu sindrom
nefrotic, așa cum ar fi de așteptat în hipovolemie; blocarea medicamentoasă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron nu duce întotdeauna la natriureză, cum ar trebui să fie dacă la retenţia de sodiu ar contribui şi activarea acestui sistem;

- nivelurile serice de peptid natriuretic sunt mai curând crescute, sugerând "supraîncărcarea" circulaţiei;

- hipertensiunea arterială, relativ frecventă la pacienţi cu sindrom nefrotic, este un semn de hipervolemie;

- în stadiile iniţiale ale recăderilor, retenţia de sodiu apare înaintea proteinuriei masive şi hipoalbuminemiei; la începutul remisiunilor, natriureza precede diminuarea proteinuriei.

In prezent se consideră că la un procentaj important dintre pacienții cu sindrom nefrotic principalul factor al edemelor este un deficit renal de eliminare a sodiului şi apei, consecutiv inflamaţiei glomerulare ("**overfill hypothesis**").

Studii experimentale şi clinice au arătat că la baza acestui defect stă intensificarea reabsorbţiei renale de sodiu la nivelul tubilor colectori, consecutivă unui răspuns inadecvat la peptidul natriuretic atrial şi la urodilatină. O altă cauză cauză a retenției de sodiu ar fi intensificarea mecanismului de schimb H^+ - Na^+ în tubii contorţi proximali.

Insuficienţa renală acută

Unii pacienţi cu sindrom nefrotic, mai ales cei trataţi cu diuretice, pot avea episoade de hipovolemie, cu hipotensiune, tahicardie, oligurie şi chiar insuficienţă renală acută. Administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene creşte riscul de insuficienţă renală, care este mai frecventă la vârstnici şi poate fi ireversibilă. La copii, hipovolemia se dezvoltă mai ales în perioada iniţială, de formare, a edemelor, când pierderile de proteine depăşesc capacitatea de sinteză hepatică şi mobilizarea compensatorie a proteinelor din compartimentele extravasculare.

Hiperlipidemia

In sindromul nefrotic, colesterolul și trigliceridele sunt aproape constant crescute în sânge. Hipercolesterolemia are loc pe seama fracţiunii LDL; fracţiunea HDL este în general normală. Hiperlipidemia poate precipita ateroscleroza şi degradarea funcției renale.

Lipiduria este un element diagnostic important: urina conţine corpi graşi ovali şi "cruci de Malta" (celule epiteliale cu corpusculi lipidici dublu-refractili). La biopsie se observă incluziuni lipidice în celulele tubulare renale, în interiorul tubilor renali se pot evidenţia grăsimi şi cilindri grăsoşi.

Hiperlipemia apare în principal datorită supraproducţiei de apoproteine (B, C-II şi E), transportatoare de grăsimi, în cadrul amplificării hepatice a sintezei proteice. In paralel catabolismul periferic al VLDL şi LDL se reduce.

Complicaţiile tromboembolice

Pacienţii cu sindrom nefrotic au o incidenţă ridicată a manifestărilor trombembolice (frecvenţă cumulativă până la 50% !!):

- tromboze venoase profunde ale membrelor (mai ales la adulţi); embolii pulmonare (simptomatice doar la 1/3 dintre pacienţi);
- tromboză de venă renală, frecventă mai ales în glomerulopatia membranoasă (20-30% dintre adulţi), glomerulonefrita membranoproliferativă şi amiloidoză; este simptomatică doar în 10% dintre cazuri: dureri lombare, hematurie macroscopică, exacerbarea proteinuriei, creşterea volumului renal, varicocel stâng (vena testiculară stângă drenează în vena renală), pierderea funcţiei renale;
- tromboze arteriale (creşterea riscului coronarian – datorită unui cumul de factori: dislipidemie, hipertensiune arterială).

Principalii factori care contribuie la starea de hipercoagulabilitate din sindromul nefrotic sunt:

- pierderea urinară cu scăderea concentraţiei plasmatice de antitrombină III;
- alterarea concentraţiei şi/sau activităţii proteinelor C şi S;
- creşterea nivelurilor serice ale factorilor V, VIII şi a fibrinogenului, datorită intensificării sintezei hepatice;
- diminuarea fibrinolizei (scăderea plasminogenului, creşterea α_2 antiplasminei);
- hemoconcentrația, creşterea numărului şi activităţii trombocitelor.

Infecţiile

Cele mai des întâlnite sunt pneumoniile şi peritonitele (prin suprainfecția spontană a ascitei). Germenii cei mai frecvenți sunt Streptococcus pneumoniae şi E. coli. În condiţiile tratamentului imunosupresiv există riscul virozelor severe (herpesvirus, rujeolă). Principalii factori predispozanţi la infecţii sunt pierderile urinare de IgG şi de componente ale complementului (în special factorul B și D din calea alternativă), precum și imunosupresia terapeutică.

Perturbări ionice şi hormonale

Concentraţiile plasmatice ale unor ioni (fier, cupru şi zinc), ale vitaminei D şi ale hormonilor tiroidieni sunt scăzute, nivelul proteinelor transportoare fiind redus. Anemia, microcitară, hipocromă şi rezistentă la administrare de fier, este consecinţa pierderilor urinare de transferină şi eritropoietină. Hipocalcemia se datorează hipoalbuminemiei şi eliminării urinare crescute de proteină fixatoare de vitamina D; calciul ionizat, important din punct de vedere fiziologic, are însă de cele mai multe ori valori normale. La unii pacienți, hipocalcemia este dispropoționată față de hipoalbuminemie și stimulează secreția de PTH, favorizând osteopatia. Deficitul de zinc încetineşte vindecarea rănilor şi alterează imunitatea celulară. Scăderea TBG (thyreoglobulin binding globulin - globulina fixatoare de tireoglobulină) duce la diminuarea nivelului seric al hormonilor tiroidieni totali, însă fracțiunea liberă, esenţială din punct de vedere funcţional, rămâne de regulă normală.

Deficitul de legare şi transport plasmatic al unor medicamente conduce la creşterea nivelului seric al acestora (de ex. dicumarinice); rezistenţa la diuretice se explică, parţial, prin deficitul de transport al diureticului către celulele tubulare.

Tratament

Tratamentul etiologic este posibil în formele secundare, care trebuie căutate sistematic (antibiotice sau antivirale în glomerulonefritele postinfecțioase, terapie antitumorală în cele paraneoplazice, colchicină în amiloidoza din febra mediteraneană familială etc.).

Tratamentul patogenetic imunosupresor intra în discuție în glomerulopatiile cu mecanism imun, după protocoale precise, cu condiția ca funcţia renală să nu fie substanţial alterată (riscul imunosupresiei este amplificat la o creatinină serică care depăşeşte 2-3 mg/dl).

Tratamentul simptomatic

Reducerea proteinuriei. Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei/antagoniștii receptorilor de angiotensină au efect antiproteinuric și sunt recomandați în acest scop, chiar şi la pacienţi normotensivi, în doze mici, care sa nu reducă exagerat valorile tensionale (de ex. ramipril sau perindopril 2.5-5 mg/24h). Acțiunea antiproteinurică se instalează lent, pe parcursul mai multor săptămâni, sugerând și alte mecanisme decât cele hemodinamice.

Regimul cu evitarea excesului de proteine (0.8 - 1 g proteine/kg/zi) și sărac în lipide pare să să reducă eliminarea urinară de proteine, influențând favorabil și modificările lipidice. Dacă există semne sau risc de malnutriţie se recomandă regim normoproteic. Dieta hiperproteică nu se indică, deoarece amplifică filtrarea glomerulară, creşte catabolismul proteic şi proteinuria.

Combaterea edemelor se face prin restricţia aportului de sare (la cca. 3 g/24 h) şi administrarea de diuretice.

Diureticele trebuie prescrise în doze progresive, pentru a evita hipovolemia, insuficiența renală acută, hemoconcentraţia şi accidentele tromboembolice; scăderea în greutate nu trebuie să depăşească 0.5-1 kg/zi. Având în vedere aviditatea rinichiului pentru sodiu se recomandă diuretice puternice, de ansă, în principal furosemid, administrat în 2-3 prize (pentru evitarea efectului rebound).

Rezistenţa la diuretice poate avea mai multe cauze:

• nerespectarea regimului hiposodat;

• transportul deficitar al diureticului către rinichi, datorită hipoalbuminemiei;

• cuplarea intratubulară a diureticulului filtrat de proteinele prezente în cantitate mare în lumenul tubular, cu reducerea fracțiunii libere, activă, a diureticului;

• exacerbarea reabsorbţiei de sodiu şi apă la nivelul tubilor contorţi distali, datorită hipovolemiei.

Combaterea rezistenţei la diuretice se face prin:

• creşterea progresivă a dozelor de furosemid, ajungând chiar la 500 mg/24h;

• asocierea cu metolazonă, tiazide (acţionează asupra tubului contort distal, potențând efectul diureticelor de ansă) sau antialdosteronice; de notat că eficienţa tiazidelor scade drastic la o rată de filtrare glomerulară sub 30 ml/min şi că antialdosteronicele trebuie evitate la pacienţii cu insuficienţa renală semnificativă, datorită riscului de hiperpotasemie;

• infuzii de albumină, care acţionează ca transportor sanguin al diureticelor.

Abumina umană administrată i.v. creşte temporar volumul plasmatic şi presiunea oncotică a plasmei, fiind utilă la pacienții cu hipovolemie și edeme refractare la diuretice. Efectul albuminei este de scurtă durată, datorită eliminării rapide prin urină, în decurs de 24-48 ore. La pacienții cu volumul circulant crescut, infuziile de albumină pot mări tensiunea arterială şi determina edem pulmonar acut.

Hemodializa sau *hemofiltrarea* intră în discuție la pacienții cu functie renală diminuată și cu edeme severe și refractare la tratamentul conservativ.

Tratamentul hiperlipemiei se face cu dietă hipolipidică și cu inhibitori de HMG-CoA-reductază (simvastatin, pravastatin, atorvastatin etc.), care scad

colesterolul total şi LDL colesterolul.

Tulburările de coagulare. Anticoagularea profilactică (heparină, dicumarinice) este recomandată în sindroamele nefrotice cu albuminemie redusă (în glomerulopatia membranoasă atunci când albuminele serice scad sub aproximativ 2,5 mg/dL; în alte glomerulopatii - sub 2 g/dL). Profilaxia trombozelor este și mai importantă la pacienții cu risc trombotic adițional (fibrilație atrială, imobilizare prelungită, tromboze sau embolii în antecedente, tratament antidiuretic masiv). Anticoagularea profilactică trebuie însă pusă în balanță cu riscul hemoragic. In sindromul nefrotic, eficiența heparinei este diminuată datorită deficitul de antitrombină III.

Infecţiile. Vaccinarea antipneumococică și împotriva varicelei este recomandată, mai ales la copiii cu sindrom nefrotic. Antibioticele şi terapia antivirală trebuie instituite prompt în caz de infecție. Administrarea de imunoglobuline i.v. pare să reducă rata de infecţii.

Glomerulonefrita poststreptococică

Glomerulonefrita poststreptococică sindrom nefritic acut apărut ca urmare a unui mecanism imun generat de o infecţie streptococică.

Epidemiologie

Copii sunt cel mai frecvent afectaţi şi boala are o preponderentă la sexul masculin.

Etiologie

Este incriminat streptococul beta hemolitic de grup A, dar şi M şi C. Doar anumite tipuri de de streptococi din aceste grupe sunt nefritigene. Există şi o predispoziţie genetică care depinde de HLA.

Patogenie

Există un număr de antigeni streptococici implicaţi în patogenia glomerulonefritei, cel mai important fiind exotoxina B a proteinazei streptococice. În situaţii de infecţie persitentă aceşti antigeni sunt eliberaţi în circulaţie, formează complexe imune circulante care se depun subendotelial şi mezangial, activează complementul şi produc modificările morfopatologice şi funcţionale. Translocarea de antigeni subepitelial este responsabilă de modificările morfopatologice tipice sub formă de « humps ».

Morfopatologie

Microsopia optică arata o glomerulonefrită difuză endocapilară cu proliferarea celulelor mezangiale, endoteliale şi infiltrat inflamator leucocitar (monocite şi polinucleare).

La imunofluorescenţa se observă depozite de Ig (G, M) şi complement (C3) în mezangiu şi capilarele periferice. Dispoziţia acestor depozite poate varia: predominant mezangial, mezangial şi parietal sau predominant parietal şi poate avea semnificaţie prognostica. Predispoziţia depunerii capilare periferiferice (în ghirlandă) ar fi asociată cu proteinurie mai importantă.

La microsopia electronică, în afară de modificările descrise mai sus se identifica depozite eletronodense discontinui subepiteliale (aşa numitele humps) care sunt caracteristice.

Tabloul clinicobiologic

În istoricul bolii se identifica infecţia streptococică, la cca 2 săptămâni înaintea glomerulonefritei pentru infecţiile cu localizare ORL şi la 2-4 săptămâni pentru infecţiile cu localizare cutanată. Deobicei infecţia streptococică este rezolvată în momentul diagnosticului sindromului nefritic.

Prinicpala formă de prezentare este sindromul nefritic acut: hematurie microscopică (obligatorie pentru diagnostic) sau macroscopică (în 1/3 din cazuri), edeme, hipertensiune arterială care sunt prezente la marea majoritatea pacienţilor şi diverse grade de insuficienţă renală la ¼ din pacienţi. Sindromul nefrotic este rar, mai ales la copii, la fel ca şi insuficienţa renală rapid progresivă, având ca substrat proliferarea extracapilară.

Culturile din secreţia faringiană mai pot fi pozitive pentru streptococ la o proporţie varabilă de pacienţi. Titru crescut de anticorpi antistreptolizină sunt prezenţi la ¾ dintre pacienţi, dacă se dozează şi alţi anticopri antistreptococici (anti hialunronidaza, anti DN-aza B sii antistreptokinaza) sensibilitatea creşte la peste 80%.

Complementul (C3) este tipic scăzut şi valorile revin la normal în 4-8 săptămâni. Scăderea marcată a C3 cu C4 mai frecvent normal este semn de activare pe cale alternativă a complementului. Se mai pot identifica creşteri ale IgG sau M, complexe imune circulante, prezenta de factor reumatoid sau crioglobuline. Se mai poate pune în evidenţă un sindrom inflamator (VSH, CRP crescute).

Boala subclinică (hematurie microscopică, proteinurie, scăderea complementului) este de 4-5 ori mai frecventă decât forma clinic manifestă şi justifica screeningul familial al cazurilor diagnosticate clinic.

Puncţia biopsie renală nu îşi are locul în diagnosticul formelor tipice la copil. Se efectuează în forme cu sindrom nefrotic la prezentare, hipocomplementemie persistenta peste 3 luni, insuficienţă renală severă trenantă (suspiciune de proliferare extracapilară) sau cazuri atipice cu complement seric normal.

Diagnosticul diferenţial

Se face în principal cu alte glomerulonefrite postinfectioase; cu alte glomerulopatii însoţite de scăderea complementului (glomerulonefrita membranoproliferativa, lupusul eritematos sistemic).

Profilaxia şi tratamentul

Profilaxie: Tratamentul antibiotic precoce al unei infecţii streptococice previne glomerulonefrita.

Tratmentul glomerulonefitei constituite cuprinde

•Eradicarea infecţiei streptococice restante: antibiotic de tipul penicilina G 250 mg/6 ore 7-10 zile; benzatin penicilina 1.2 milioane U doza unică sau eritromicina 250 mg/6 ore la persoanele alergice la penicilină. La copii dozele se adaptează vârstei şi greutăţii corporale. Antibioterapia previne răspândirea infecţiei streptococice dar nu influenţează evoluţia glomerulonefritei

•Tratamentul suportiv al sindromului nefritic:

o Regim hiposodat (având în vedere sindromul edematos şi hipertensiunea arterială)

o Diuretic pentru edeme

o Antihipertensiv (deobicei TA este uşor de controlat, de exemplu cu blocante canale de calciu de tip dihidropiridinic)

o Dacă este necesar (rareori la copil) epurare extrarenal prin dializă

o Formele cu glomerulonefrită proliferativă extracapilară şi insuficienţă renală severă care nu se ameliorează semnificativ în 1-2 săptămâni ar putea beneficia de pulsterapie cu metilprednisolon

Evoluţia este deobicei favorabilă. Inflamaţia glomerulară se rezolvă prin apoptoza celulelor, rareori rezoluţia poate fi incompletă cu evoluţie spre glomeruloscleroza. Deşi proteinuria şi hematuria pot perisita un timp, în interval de maxim un an rezoluţia lor este deobicei completă. Chiar şi formele cu proliferare extracapilara au un prognostic mai bun decât forme similare de alte eltiologii. Persitenta proteinuriei şi hematuriei mai mult timp poate fi însă marker al unei evoluţii cronice. Factori de prognostic negativ la prezentare sunt vârsta adultă, prezenta sindromului nefrotic, coexistenta altor nefropatii.

Nefropatia cu IgA (boala Berger)

Nefropatia cu IgA este o glomerulonefrită mezangioproliferativă caracterizată prin depunere mezangială de IgA a cărei prezentare tipică constă în hematurie macroscopică intermitentă declanşată de infecţii în sfera ORL.

Purpura Henoch Schonlein este o vasculită a vaselor mici care apare în general la copil şi afectează pielea, articulațiile, intestinul şi rinichii şi a cărei caracteristică principală este depunerea tisulară de IgA. Afectarea renală din această boală este identică cu tabloul caracteristic nefropatiei cu IgA.

Epidemiologie

Nefropatia cu IgA este glomerulopatia cea mai frecvant diagnosticată. Variaţia geografică este importantă, prevalența fiind mai mare în Asia şi mai mică la populaţia de origine africană sau afro-americană; diferența este explicată atât de o variabilitate interetnică adevărată, cât și de existența unor programe naționale de depistare precoce a modificărilor urinare în unele țări. Prevalența este crescută la adultul tânăr şi la sexul masculin.

Etiopatogenie

Depunerea mezangială de IgA (deobicei IgA1, frecvent polimerice) este urmată de modificări inflamatorii glomerulare. Nu s-a putut demonstra o etiologie infecţioasă a bolii. Recurența episoadelor de hematurie macrosopică după infecţii ale tractului respirator superior sugerează importanţa unei stimulări antigenice, care ar duce la sinteza crescută de IgA. Este discutat și rolul antigenelor alimentare în patogenia bolii. O anomalie a sistemului IgA este foarte posibil să fie implicată: sinteza mucoasă scăzută de IgA, compensată de sinteză exagerată în măduva osoasă ca răspuns la anumite antigene; multimeri de IgA circulanţi a căror clearance de către sistemul reticulohistiocitar este deficitar; glicozilare anormală a moleculei de IgA care este antigenică şi dificil de epurat, etc.

Nefropatia cu IgA poate însoţi alte patologii (forme secundare de nefropatie cu IgA) şi anume: ciroza alcoolică, boli inflamatorii intestinale (Crohn, rectocolita ulcerohemoragica), spondilita anchilozantă, sindrom Richter, poliartrita reumatoidă, etc. Relaţia lor cu nefropatia cu IgA poate implica stimularea sintezei sau reducerea clearance-ului IgA.

Morfopatologie

Imunofluorescenţa este caracteristică şi a permis dealtfel definirea bolii. Caracteristică este depunerea de IgA în mezangiu, uneori şi în capilarele glomerulare. Caracterul depunerii este difuz, global, sub forma granulară, chiar şi în cazurile în care la microscopia optică se identifică doar modificări focale şi segmentale). Se însoţeşte frecvent de depunere de C3 şi uneori de IgG şi IgM.

Microscopia optică este variabilă. Uneori glomerulii pot avea aspect normal. Modificarea cea mai des întâlnită este expansiunea matricii mezangiale şi proliferarea mezangială, cu capilarele în general normale. În cazurile severe se însoţeşte de proliferare extracapilara sub formă de semilune. Un grad variabil de infiltrat inflamator interstiţial este prezent. În evoluţie apare glomeruloscleroza şi fibroză interstiţială.

Microscopia electronică evidentiaza depozitele de IgA sub formă de depozite mezangiale electronodense.

Clasificarea histologică Oxford utilizată actual, ia în considerare hipercelularitea mezangială, scleroza glomerulară, hipercelularitatea endocapilară și fibroza/atrofia interstițială pentru calcularea unui scor prognostic.

Manifestări clinice

Hematuria macroscopică recidivantă este modalitatea cea mai frecvenţa de manifestare (40-50% din cazuri). Apare la 24-48 de ore de la o infecţie cu localizare mucoasă, spre deosebire de glomerulonefrita poststreptococică unde este necesar un interval de 2-3 săptămâni între episodul infecţios şi nefrită, interval necesar pentru sinteza anticorpilor. Hematuria este rezolutivă în câteva zile. Între episoadele de hematurie macroscopică peristă deobicei hematuria microscopică.

1. Hematuria microscopică cu caracteristicile unei hematurii glomerulare, frecvent însoţită de proteinurie subnefrotica reprezintă următoarea formă de manifestare în ordinea frecvenţei (30-40%).

2. Proteinurie masivă, sindrom nefrotic – o minoritate de cazuri.

3. Insuficienţă renală acută/rapid progresivă (deobicei datorită unei afectări glomerulare severe cu formare de semilune). Rareori insuficința renală acută poate avea ca substrat o necroză tubulară acută secundară unui episod de hematurie macroscopică.

4. Insuficienţă renală cronică (de fapt o formă evolutivă).

Se poate identifica IgA seric crescut la 1/3 dintre pacienţi. În mod caracteristic complementul este normal.

Diagnosticul diferenţial

Se face cu Purpura Henoch Schonlein şi cu alte nefropatii glomerulare cu tablou clinic-biologic şi histologic similar: nefropatia lupică, glomerulonefritele postinfectioase, glomerulopatii mezangioproliferative.

Istoria naturală

Deşi este una dintre glomerulopatiile cu prognosticul cel mai bun, până la 25% dintre pacienţi evoluează totuși spre insuficienţă renală cronică terminală în 20 de ani și alți 25% vor avea insuficiență renală progresivă. Factori negativ de prognostic identificabili în momentul diagnosticului sunt filtrarea glomeru-

lară redusă, proteinuria importantă și persistentă (peste 1 g/zi) şi hipertensiunea arterială. Ultimii doi factori sunt şi cele mai importante ţinte terapeutice pentru încetinirea progresiei acestei nefropatii. Modificări de tip scleroză glomerulară/ fibroză interstițială şi proliferare semnificativă mezangială, sau endocapilară sunt elemente histologice cu valoare prognostică și incluse în clasificare histologică a nefropatiei cu IgA folosită în prezent. Prezența proliferării extracapilare cu insuficiență renală rapid progresivă definește deasemeni o boală progresivă.

Recurența post transplant este semnificativă (50% din cazuri) dar nu grevează supraviețuriea grefei decât în puţine situaţii (7-10% la 10 ani).

Tratamentul

Tratamentul depinde de formă de prezentare şi de factorii de gravitate

• Formele uşoare (hematurie macroscopică recurentă sau hematurie microscopică cu proteinurie sub 1g/24 ore şi cu funcţie renală normală) nu necesită tratament patogenetic și frecvent nu sunt nici biopsiate – deci diagnosticate. Necesită doar urmărire.

• Formele cu proteinurie peste 1g/24 ore beneficiază de inhibitori ai enzimei de conversie (IEC) sau antagoniști ai receptorului angiotensinei (ARA) în doze medii/mari cu ținta reducerii proteinuriei sub 500-1000 mg/zi și ținta TA <130/80 sau 125/75 dacă proteinuria> 1g/24 ore.

• Beneficiază de tratament imunosupresiv cu glucocorticoizi formele cu hematurie microscopică și

o Elemente de activitate (proliferare, leziuni necrotizante) și absența glomerulosclerozei sau fibrozei semnificative în biopsie

o Insuficiență renală progresivă (dar nu creatinina cronic crescută)

o Proteinurie persistentă peste 1 g în ciuda IEC/ARA timp de 3-6 luni.

o Formele cu sindrom nefrotic la prezentare și cu tablou histologic similar cu glomerulopatia cu leziuni minime (cu excepția depozitelor de IgA)

• Situaţiile cu insuficientă renală cronică la prezentare nu au beneficiu de pe urma corticoterapiei. În această situaţie se poate opta pentru ulei de peşte ca şi tratament de lungă durată. Această opțiune terapeutică se poate folosi și la pacienții cu proteinurie persistentă după IEC/ARA.

• Formele cu proliferării extracapilare și insuficiență renală rapid progresivă se tratează deobicei agresiv cu prednison + ciclofosfamida și/sau plasmafereză .

Glomerulopatia cu leziuni minime (GLM)
(nefroza lipoidică)

Definiție

GLM reprezintă o glomerulopatie în care nu se identifică nici o modificare glomerulară în microscopie optică, eventual o moderată proliferare mezangială, iar în imunofluorescența nu sunt prezente depozite imune. Se manifestă aproape totdeauna prin sindrom nefrotic.

Epidemiologie

GLM este principala cauză de sindrom nefrotic la copii (până la 70% din cazurile de sdr. nefrotic la copii sub 10 ani și la până la 50 % din sindroamele nefrotice la copiii mari).

Determină 10-15% din sindroamele nefrotice primare ale adulților. GLM prezintă variații geografice (mai frecventă în Asia decât în Europa și America de Nord), variații determinate genetic, sau influențate de mediu. Este mai frecventă la sexul masculin indiferent de vârstă.

Etiologie

Majoritatea formelor de GLM sunt idiopatice dar există și forme secundare.Principalele condiții asociate cu glomerulopatia cu leziuni minime sunt următoarele:

- infecții: virale (HIV, mononucleoza)
- agenți farmacologici: antiinflamatoare nesteroidiene, săruri de aur, litiu, interferon, ampicilina, rifampicina
- tumori: boala Hodgkin, limfoame, leucemii, tumori solide
- alergii; alimentare, polen, praf de casă, înțepături de insecte
- alte boli: lupus eritematos sistemic, după transplant alogenic de celule stem pentru leucemie
- toxice: expuneri la plumb sau mercurE 31-7 Common Associations with Mimal

Patogeneza

Patogeneza GLM idiopatice este neclară, dar se discuta implicarea unor mecanisme imune consecutiv cărora pot să apară anomalii de regularizare ale limfocitelor T și diverși factori care cresc permeabilitatea membranei bazale glomerulare. Astfel sunt eliberate citokine care provoacă leziuni podocitare, urmate de producerea unei proteinurii severe. Nu s-a identificat citokina responsabilă dar se discută rolul posibil al hemopexinei, IL 18, IL13, al factorului de permeabilitate vasculară (VPF).

În producerea leziunilor podocitare intervin 2 mecanisme. Pe de o parte

crește expresia CD 80 pe suprafața podocitelor determinată de factorul de permeabilitate sau de un antigen viral sau alergic, urmată de o aranjare anormală a actinei cu creșterea permeabilității glomerulare și proteinurie. Pe de altă parte este afectată autoreglarea CD 80, ceea ce duce la persistența proteinuriei.

Tablou clinico-biologic

Debutul GLM este brutal, uneori după un episod infecţios sau o atopie, cu un sindrom nefrotic în general pur (proteinurie, hipoalbuminemie, hipoproteinemie, hiperlipemie, lipidurie, edeme). Proteinuria este masivă, asociată cu hipoproteinemie uneori severă. Secundar apare hipercolesterolemie, creșterea LDL-colesterolului și a trigliceridelor serice.

Elementele nefritice (hematurie, HTA, insuficientă renală) apar rar și niciodată concomitent.Hipertensiunea este neobișnuită la copii, dar poate să apară la adulți, iar hematuria microscopică este prezentă într-un procent redus de cazuri la adult (aproximativ 10%). În majoritatea cazurilor sedimentul urinar este normal.

Complementul seric este normal, IgG și Ig A sunt ușor scăzute și IgM și IgE ușor crescute.

Diagnosticul

La adult diagnosticul se bazează pe biopsie renală și examinarea fragmentului renal în microscopie optică și imunofluorescență.
Examinarea în microscopie electronică, singura care demonstrează leziunile glomerulare nu se efectuează de rutină.

La copil nu se practică biopsie renală dacă sunt reunite următoarele criterii:

- sindromul nefrotic este pur
- absența antecedentelor familiale de nefropatie
- absența de semne extrarenale
- complement seric normal

Morfopatologie

Microscopie optica (MO) evidențiază glomeruli normali sau discretă proliferare mezangială.

În imunofluorescență (IF) nu se observă depozite imune semnificative.

În microscopie electronică (ME) membrana bazală glomerulară apare normală și se constată dispariția sau fuziunea proceselor podocitare (pedicele). Fuziunea pedicelelor poate fi intâlnită în majoritatea nefropatiilor glomerulare cu sindrom nefrotic sever. Se menționează că glomerulii optic normali pot să apară și în alte nefropatii: nefrita lupică cu leziuni minime, sindrom Alport.
Există forme de pasaj spre hialinoză focal segmentară (HSF).

Evoluția

Evoluția către BCR terminală este excepțională. Remisiunile spontane pot surveni în 25% din cazuri. Pot să apară complicații mai ales la adult:

1. *Insuficiența renală acută*, în producerea căreia au fost incriminate mecanisme hemodinamice, prezența de precipitate proteice intratubulare, scăderea permeabilitații membranei bazale glomerulare datorată modificării pedicelelor. Această complicație s-a identificat mai ales la adulții care depășesc 40 de ani.
2. *Reducerea densității osoase* secundară utilizării cortizonului și/sau a deficitului de vitamină D.
3. *Infecții* de tipul pneumoniilor sau peritonitei (datorită pierderilor de Ig G cu aparitia hipogamaglobulinemiei severe uneori).
4. *Tromboze venoase profunde* mai rare decât în glomerulopatia membranară

Tratament

GLM este tipic corticosensibilă. La copii, răspunsul la tratamentul cortizonic poate fi un test diagnostic pentru această afecțiune.

Tratamentul inițial:

- La copii: prednison 2mg/kg corp/zi (maxim 60 mg/zi) 6 săptămâni apoi 1,5mg/kg corp/zi (maxim 40 mg/zi) odată la 2 zile alte 6 săptămâni.
- La adult: 1mg/kg corp/zi (maximum 80mg/zi) 8-16 săptămâni sau până la obținerea remisiunii plus încă o săptămână, apoi se reduce progresiv doza pe parcursul mai multor luni.

După admnistrarea tratamentului cortizonic se poate instala o remisie (completă dacă dispare proteinuria pentru 3 zile consecutiv sau incompletă cu proteinurie<3,5gr/24h) sau poate persita sindromul nefrotic (corticorezitența). Se menționează că la copil anomaliile lipidelor și hipoalbuminemia pot persista timp îndelungat după dispariția proteinuriei. La adult remisia se instalează mai lent și nu se poate afirma corticorezistența decât după 3 luni de tratament cortizonic. La scăderea dozelor de cortizon, imediat după încheierea tratamentului sau la mai puțin de 2 săptămâni după încheierea tratamentului, poate să reapară proteinuria, situație denumită corticodependență. Pacienții corticosensibili pot prezenta recăderi frecvente (30-40 % dintre pacienti) sau rare. Recăderile rare pot fi tratate cu cortizon sau ciclosporină. Corticorezistența, corticodependența și recăderile frecvente (peste 3/an) impun utilizarea anticalcineurinelor: ciclosporina (2-4 mg/kg corp/zi) sau tacrolimus, sau a agenților alchilanți: clorambucil sau ciclofosfamida (2mg/kg corp/zi) .

În tratamentul GLM se mai utilizează levamisolul și medicamente antiproteinurice nespecifice (inhibitori ai enzimei de conversie, antagoniști de receptori de angiotensină II).

Glomeruloscleroza focal segmentară (GSFS)

Definiție

GSFS este un termen diagnostic utilizat pentru un sindrom clinico-patologic cu multiple cauze și mecanisme de producere, în care se identifică prezența unei scleroze ce afectează numai o parte din glomeruli (GS focală) și numai o regiune limitată a acestora (GS segmentară).

Epidemiologie:

GSFS este responsabilă de 10-15 % din sindroamele nefrotice ale copiilor și de 15-20% din sindroamele nefrotice ale adulților. Incideța bolii este în creștere în ultimii ani, ajungând în unele statistici să fie mai frecventă decât glomerulopatia membranoasă. Frecvența este mai mare la sexul masculin. Este favorizată de terenul genetic (origine africană)

Etiologie

Formele idiopatice sunt mai frecvente, dar există și forme secundare.
Principalele cauze care se asociază cu GSFS secundare sunt:
1. Infecția cu HIV
2. Abuzul de droguri intravenoase (consum de heroină) sau expunerea la medicamente: pamidronat, interferon
3. Asociat cu modificări genetice: mutație a podocin-alfa-actinei
4. Asociat cu glomerulomegalie: obezitate morbidă, siclemie, boli congenitale cardiace cianogene, boli pulmonare hipoxice
5. Asociat cu reducerea numărului de nefroni: dintre care agenezia renală și hipoplazia renală segmentară, necroza corticală focală, refluxul vezico-ureteral

Patogeneza

S-au identificat mai multe mecanisme de producere:

1. GSFS prin lezarea directa a podocitelor
2. GSFS asociată unei adaptări nefronice
3. GSFS cicatricială

GSFS prin lezarea directă a podocitelor este cea mai frecventă formă și se poate produce secundar:

a.unor mutații genetice (genele care codifică unele proteine podocitare cum ar fi: podocina, nefrina, alfa-actina-4, fosfolipaza C-epsilon 1, proteina asociată tumorii Wilms)

b.unor agresiuni prin diferite mecanisme: imune (autoanticorpi sau complexe immune) , infecții, medicamente, tulburări metabolice (DZ, amiloidoza).

Modificările podocitelor care pot conduce la proteinurie sunt de mai

multe tipuri:
- alterarea componentelor diafragmei podocitare
- alterarea electronegativitații suprafeței podocitelor
- perturbarea citoscheletului (reducerea podocalixinei, heparan sulfatului)

Lezarea podocitelor duce la apoptoza acestora și la expunerea MBG. Se produce o interacțiune a MBG cu celulele epiteliale parietale și apariția de sinechii. Ulterior are loc și pierderea de proteine către spațiul Bowman și apariția depozitelor de colagen.

Se discută și existența unui factor de permeabilitate circulant ca și în GLM, sugerat de studii de laborator, de apariția precoce a GSFS pe rinichiul transplantat și de efectul favorabil al plasmaferezei. Acest factor nu a fost încă identificat dar sunt incriminate: hemopexina, receptorul solubil pentru urokinaza, citokine din familia IL 6.

GSFS secundară unei adaptări nefronice se referă la forma care apare după boli cu reducție nefronică, în care pe nefronii restanți apare hipertensiunea, hiperfiltrarea și hipertrofia compensatorie sau în boli care evoluează cu hiperperfuzie și hiperfiltrare glomerulară de la început (obezitate morbidă, diabet zaharat).

Nu se știe încă dacă GLM și GSFS sunt două entitati independente sau GLM este o formă incipientă a GSFS (ambele reprezintă boli ale podocitelor și în ambele se discută despre factorul circulant de permeabilitate).

3. GSFS cicatriciale nu se însoțesc de leziuni de hialinoză, corespund unei faze de reparare conjunctivală a leziunilor inflamatorii asociate unor nefropatii din LES și nefropatiei cu IgA.

În progresia GSFS intervin citokine și factori de crestere: TGF beta, PDGF și VGF. La activarea TGF beta contribuie și activarea sistemului renină angiotensină aldosteron.

Tablou clinico-biologic

Proteinuria domină tabloul clinico-biologic, de la 1-2 g/24 ore la peste 10 g/24ore. Hematuria este prezentă la 50 % pacienți și poate fi macroscopică. HTA și insuficiența renală sunt prezente într-un număr mai redus de cazuri (30%). Copiii tind să prezinte proteinurie mai mare, iar adulții au mai frecvent HTA.

Sindromul nefrotic asociat GSFS este de regulă impur. Varianta colapsantă a GSFS este cea mai severă, cu proteinurie masivă și hipoalbuminemie severă; poate asocia și insuficiență renală (instalată rapid în zile, săptămâni). Varianta glomerulară este asociată cu sdr. nefrotic sever, dar cu bune rezultate terapeutice. Imunologic se remarcă reducerea nivelului imunglobulinelor, fragmentele complementului sunt nemodificate iar complexele imune circulante sunt crescute (fără a se cunoaște semnificația).

Diagnosticul

Se bazează pe examinarea fragmentelor bioptice renale.

In microscopie optică se remarcă: depozite hialine, leziuni de scleroză focală (in anumiți glomeruli) și segmentară (numai o parte din glomerulul este atins) cu debut la nivelul glomerulilor profunzi. Se pot asocia leziuni tubulo-interstițiale focale.

Examinarea în imunofluorescență poate pune în evidență câteva depozite de IgM, de C3 în leziunile segmentare , mai pronunțate în zonele de scleroză (IgM, C3, C1q).

Microscopia electronică nu se efectuează de rutină, dar se pot identifica modificări ale pedicelelor în zonele sclerotice și nesclerotice (mai mult decât în GLM și mai mult în formele idiopatice de GSFS), ocazional denudări focale ale proceselor podocitate, colapsul podocitelor în forma colapsantă, depozite electron-dense (hialinoza) dispuse segmentar și focal.

Se descriu 5 forme pe baza examenului anatomo-patologic:

1. varianta colapsantă (Collapsing variant of FSGS) cu colapsul ghemului capilar glomerular și obliterarea lumenului, întâlnită la populația afroamericană și la cei infectați cu HIV
2. varianta tip leziuni glomerulare (Glomerular type lesion variant of FSGS), leziunile glomerulare sunt în primul rând la nivelul originii tubului contort proximal,
3. varianta celulară cu leziuni situate mai ales în interiorul ghemului capilar glomerular
4. varianta perihilară: leziuni de GSFS în special perihilar
5. varianta nespecifică a GSFS

Evoluție, prognostic

Boala evoluează progresiv spre IRC la 25% din copii și la 70% din adulți, în 5-20 ani.

Riscul de recidivă pe rinichiul transplantat este crescut fiind de 30-35%.

Factori de prognostic sunt: gradul proteinuriei, severitatea disfuncției renale, tipul modificărilor histologice, răspunsul la tratament

Tratamentul

Terapia nonimunosupresivă cu IEC sau ARA II (atât în formele primare cât și secundare de GSFS, pentru reducerea proteinuriei și reducerea declinului funcțional renal), respectiv statine (reduc riscul cardiovascular consecutiv reducerii colesterolului și trigliceridelor serice și reduc rata progresiei insuficientei renale), se indică la pacienții cu valori subnefrotice ale proteinuriei iar dozele recomandate sunt cele maxime permise de TA.

Terapia imunosupresivă: Se utilizează în prima linie cortizonul pe cale orală (Prednisonul), dar rata remisiei complete sau incomplete este mult mai redusă decât în GLM. La adulți este necesară menținerea tratamentului cortizonic timp mai îndelungat (3-4 luni) pentru obținerea remisiei.

La pacienții corticodependenți (reapariția sdr. nefrotic la reducerea dozelor de cortizon sau după oprirea tratamentului de mai puțin de un an) sau corticorezistenți, intră în discuție a doua linie terapeutica: ciclosporina sau terapia citotoxică : ciclofosfamida, clorambucil. Se mai pot utiliza și imunosupresive care nu sunt considerate de primă intenție: tacrolimus, sirolimus, micofenolat mofetil, asociate cu alte metode terapeutice cum ar fi plasmafereza (indicată mai ales în GSFS recurentă dupa transplantul renal).

Glomerulopatia membranară (GEM)

Definiție

Termenul de GEM se referă la aspectul în microscopie optică unde se remarcă îngroșarea MBG fără proliferare sau infiltrare celulară semnificativă.

Epidemiologie

Glomerulopatia membranară este rară la copil, fiind prima cauză de sindrom nefrotic nondiabetic la adult. În unele regiuni 1/3 din biopsiile renale identifică GEM. Sunt afectați în primul rând bărbații și persoanele peste 40 ani. Prezența GEM la femeile tinere și la copii este de obicei secundară (unui LES la femeile tinere, sau unei infecții cu virusul hepatiti B sau unei tiroidite autoimune la copii)

În 85% din cazuri GEM se asociază cu un sindrom nefrotic cel mai frecvent impur. In GEM se identifică mai frecvent hematuria microscopică (70% din cazuri) decât HTA sau IRC (30% din cazuri).

Etiologie

În majoritatea cazurilor (85 %) nu se cunoaște etiologia GEM , boala fiind considerată primitivă. Totuși, pacienții sunt evaluați etiologic sistematic, iar conduita terapeutică, evoluția, prognosticul sunt diferite în formele primitive față de cele secundare (în care se asigură tratament etiologic).

În producerea GEM secundare se regăsesc:

- neoplazii (la 5-20% pacienți cu GEM , în special la vârste peste 65 ani): cancere solide pulmonare, mamare, colice, melanoame, mai rar leucemie
- boli autoimune: lupus eritematos diseminat, sarcoidoză
- infecții: hepatita B, sifilis, filarioza
- medicamente: săruri de aur, D- penicilamida, captoril, AINS

Morfopatologie

Microscopie optică: Nu se evidențiază proliferare celulară, doar modificări la nivelul MBG. MBG poate fi normală (stadiu I), sau îngroșată difuz în toți glomerulii și cu spiculi pe versantul extern (stadiul II-IV).

Imunofluorescența: evidențiază depozite extramembranare dispuse granular (pe versantul extern subepitelial) de-a lungul MBG, constituite din IgG și C3.

În microscopia electronică se remarcă depozite electrono-dense subepiteliale (leziunile caracteristice) și expansiuni ale MBG printre depozite care dau aspectul de spike-uri.

Expansiunile MBG ajung să încorporeze depozitele subepiteliale. Se poate stadializa boala în funcție de extinderea MBG în jurul depozitelor.

Există cateva caracteristici histologice observate în IF și ME care ajută la diferențierea formelor GEM secundare de cele primitive:
-prezența unor structuri tubulo-reticulare în celulele endoteliale glomerulare este caracteristică pentru GEM din LES
-prezența de depozite atât subendoteliale cât și mezangiale (sugerează un mecanism patogenic ce implică compleze imune circulante) asociate celor subepiteliale este specifică GEM secundare
-depozite de Ig G la nivelul membranei bazale tubulare sugerează GEM din LES.

În patogeneza GEM idiopatice sunt implicați receptorul membranar A2 fosfolipaza (considerat principalul antigen) și celulele T helper (contribuie la geneza proteinuriei).

Tablou clinico-biologic

Sindromul nefrotic impur se dezvoltă lent, comparativ cu cel din GLM, hipoalbuminemia și modificările lipidice putând fi severe. Uneori este prezentă doar o proteinurie asimptomatică. Aproximativ 70% dintre pacienți au funcția renală și TA normale la descoperirea bolii. Insuficiența renală acută este neobișnuită și poate fi determinată de hipovolemie secundară unei diureze agresive, de nefrite interstițiale asociate, de o glomerulonefrita extracapilara suprapusa, mai rar datorită unui infarct renal după tromboza acută de vena renală.

Pricipalele explorări paraclinice pentru identificarea etiologiei sunt probe imunologice pentru LES, dozarea fragmentului C3 al complementului (normal în forma idiopatică, scăzut în LES și hepatită B), serologie pentru virusurile hepatitice, screening pentru neoplazii.

Evoluție, complicații

Evoluția GEM este variabilă. Poate să apară remisie spontană la 25-70 % din pacienți. Poate persista sindromul nefrotic fără IRC la 50% din cazuri, iar IRC lent progresivă se poate instala la 25 % din pacienți.

Principalii factori de risc pentru progresia GEM idiopatice sunt proteinuria nefrotică masivă (8-10gr/zi), sexul masculin, vârsta de debut peste 50 ani, insuficiența renală la prezentare, prezența leziunilor tubulointerstițiale bioptice.

Tromboza de vene renale este o complicație în mod particular frecvent în evoluția GEM.

Tratament

În formele de GEM idiopatice se indică tratamentul general nespecific pentru sindromul nefrotic cu IEC, hipolipemiante, diuretice pentru controlul edemelor, eventual anticoagulante.

Imunosupresivele intră în discuție doar la pacienții cu sindrom nefrotic

sever și la cei cu risc de boală evolutivă întrucât există o rată mare a remisiei spontane.
Remisia completă este definită ca proteinurie< 0,3g/24ore, în timp ce remisia parțială se definește ca proteinurie<3,5gr/24h, sau reducerea proteinuriei cu >50% din valoarea inițială.

Tratamentul imunosupresiv include în prima linie glucocorticoizi în asociere cu citotoxice (ciclofosfamida sau clorambucil) sau anticalcineurine (ciclosporina sau tacrolimus). Tacrolimusul este prescris la pacienții cu efecte secundare la ciclosporină (hirsutism și hipertrofie gingivală).

Linia a doua de tratament include agenți citotoxici: ciclofosfamida și clorambucilul. Ciclofosfamida are mai puține efecte secundare decât clorambucilul și este utilizată mai des. Recăderile sunt mai frecvente la încheierea tratamentului cu anticalcineurine decât după terapia care include agenți citotoxici. Glucocorticoizii singuri nu și-au dovedit eficiența (excepție populația japoneză). Micofenolat mofetil, respectiv rituximab se pot administra tot ca și medicamente de linia a doua. Tratamentul este îndelungat (uneori peste 12 luni) și necesită monitorizare.

Prognostic

Pacienții care intră în remisie spontană sau postterapeutică au un prognostic bun pe termen lung. Sexul feminin și menținerea unei proteinurii reduse timp îndelungat se asociază cu o remisie durabilă. Proteinuria severă și persistentă cel puțin 3 luni și reducerea clearance-ului creatininic la prezentare sunt cei mai importanți factori predictivi pentru insuficiența renală.

Glomerulonefrita membrano- proliferativă (GNMP)

Definiție

GNMP reprezintă un grup de boli glomerulare cu tablou morfopatologic asemănător, dar căi patogenetice de apariţie diferite. Tradiţional, pe baza tabloului histologic, se clasifică în trei tipuri GNMP tip I, II, III .

Epidemiologie

Reprezintă doar 10% din nefropatiile glomerulare biopsiate, iar frecvenţa este în scadere.
Între cele 3 forme domină GNMP tip I în timp ce tipul II şi III sunt mult mai rare. GNMP sunt mai frecvente la rasa albă şi la sexul feminin. La copil domină formele primare iar la adult cele secundare.

Tablou clinic-biologic

Tabloul clinico-biologic este polimorf. Pot fi prezente variate grade de proteinurie, hematurie microscopică sau macroscopică recurentă, sindrom nefrotic, insuficienţă renală acută (dacă se asociază proliferare extracapilară) sau insuficienţă renală cronică. HTA este prezentă la 1/3 din pacienţi.

Caracteristic fracţiunea C3 a complementului este persistent scăzută în toate cele 3 forme.
Evoluţia spre IRC apare la 40-50% din bolnavi în 5-10 ani.
Există un risc crescut de recidivă după transplantul renal.

Etiologie

1. GNMP cu complexe imune secundare:
-boli autoimune: LES, sdr. Sjogren, Poliartrită reumatoidă, sclerodermie, deficite congenitale de complement
-infecţii cronice: virale (VHB, VHC), bacteriene (endocardită, infecţii de şunt, abcese viscerale multiple), parazitare (malarie, schistostomiază)
-diverse: ciroză hepatică, deficit de alfa1 antitripsină

2. GNMP asociate cu microangiopatii trombotice (cronice sau vindecate)
-SHU/PTT, nefrita de iradiere, siclemia, sindromul antifosfolipidic

3. GNMP prin depozite de paraproteine; crioglobulinemie tip I, macroglobulinemia Waldenstrom, boala depozitelor de lanţuri uşoare şi grele.

4. GNMP paraneoplazice: limfoame, leucemii, carcinoame

Glomerulonefrita membrano-proliferativă tip I

Epidemiologie

Incidenţa GNMP tip I este în scădere probabil datorită tratamentului

antibiotic instituit prompt în bolile infecţioase, în ţările industrializate, dar se menţine crescută în alte zone (40% în Mexic).

Poate fi primitivă sau secundară (crioglobulinemia mixta secundară şi hepatita cronică cu VHC sunt cele mai fecvente etiologii). Are frecvenţă crescută la tineri.

Patogeneza:

Este o boală produsă prin complexe imune întâlnite la 1/3 din pacienţi cu GNMP. Antigenele nefritogene nu sunt întotdeauna cunoscute. Complexele imune se pot forma in situ sau pot proveni din circulaţie şi se depun subendotelial. Induc local activarea complementului şi inflamaţie cu proliferare de celule endoteliale, mezangiale şi aflux de celule inflamatorii: neutrofile şi monocite. Se eliberează proteaze şi factori pro-oxidanţi şi se produc leziuni glomerulare consecutive ce determină proteinurie.

Caracteristic valoarea C3 a complementului este persistent redusă (datorită unui deficit de sinteză și a consumului prin activarea căii alterne a complementului), în timp ce valorile activatorilor caii clasice, C4 si C1q sunt normale (excepții crioglobulinemii când C4 este redus).

Morfopatologic

La examinarea anatomo-patologică se remarcă leziuni difuze şi globale.

Microscopia optică arată o creştere globală a celularitaţii mezangiale şi proliferare endocapilară, aflux de celule inflamatorii serice, ceea ce duce la un aspect de hiperlobulare. MBG devine îngroşată difuz şi capătă un aspect de dublu contur (colorație PAS argentică).

Imunoflurescenţa: relevă depozite granulare subendoteliale şi mezangiale de C3 şi uneori de Ig G şi IgM, C1q, C4 .

Microscopia electronică evidenţiază dedublarea MBG dată de interpoziţia de celule mezangiale în spatiul subendotelial cu formarea de material nou de tip MBG între celulele mezangiale şi cele endoteliale. Se mai observă ştergerea pedicelelor.

Evoluţie, prognostic

GNMP evoluează lent către IRC severă. Remisiunile spontane sunt rare. Factorii de prognostic negativ sunt reprezentaţi de: prezenţa SN sever, a HTA, a insuficienţei renale, prezenţa semilunelor la biopsia renală.

Tratamentul

În formele secundare se tratează cauza.

În formele idiopatice la adult aspirina asociată cu dipiridamolul (dipiridamolul potenţează efectele aspirinei), eventual şi anticoagulantele de tip warfarin-

ic pot fi eficiente în reducerea proteinuriei şi prezervarea funcţiei renale.
Dacă este prezent un sindrom nefrotic sever se poate tenta cortizonul şi /sau alte imunosupresive (Micofenolat Mofetil sau Ciclofosfamiada, Ciclosporina), fără să existe studii controlate la adulţi care să susţină aceste terapii.
Asociat, sau ca alternativă este tratamentul nespecific cu IECA şi/sau ARA II. Formele de GNMP rapid progresive urmează protocolul de tratament descris la GNRP.

Glomerulonefrita membrano-proliferativă tip II (Boala depozitelor dense)

Este o GNMP rară, care se caracterizează prin prezenţa unor depozite eozinofilice ce formează o bandă densă în mijlocul MBG, bandă întâlnită şi cu alte localizări: membrana bazală tubulară, capsula Bowman, peretele arteriolar, ochi, ţesut adipos. În IF se remarcă depozite liniare sau granulare de C3 în pereţii capilarelor. Se asociază prezenţa de depozite dense mezangiale, subepiteliale şi subendoteliale. Microscopia electronică evidenţiază stratul electrono-dens în centrul laminei densa a MBG.

Activarea necontrolată continuă a complementului pe cale alternativă pare să fie baza fiziopatologică a acestei boli, fără a se şti exact cauza activării (posibil ca depozitele dense să activeze complementul sau acumularea şi activarea C3-convertazei să determine consumul complementului).

Trei mecanisme distincte pot fi implicate în activarea necontrolată a C3 convertazei: dezvoltarea de anticorpi pentru factorul nefritic C3 (cel mai frecvent) (1), absenţa din circulatie a factorului H (2) sau prezenţa în circulaţie a unui inhibitor al factorului H (3). Factorul H este o glicoproteină solubilă care regularizează complementul în fază fluidă şi la suprafaţa celulelor.
Tipic GNMP tip II nu se asociază cu prezenţa de complexe imune circulante.

Datorită prezenţei anomaliilor şi în alte teritorii, pacienţii pot prezenta degenerare maculară cu afectarea acuităţii şi câmpului vizual şi o lipodistrofie parţială dobândită (precede cu ani apariţia nefropatiei).
Evoluţia spre IRC severă este mai rapidă decât în tipul I. GNMP tip II are o rată însemnată de recidivă pe rinichiul transplantat şi duce la pierderea grefonului în 10-50% din cazuri.

Tratamentul este nespecific, imunosupresivele (cortizon, ciclosporina, eculizumab) nu dau rezultate satisfăcătoare întotdeauna. În unele forme sunt eficiente schimburile plasmatice.

Glomerulonefrita membrano-proliferativa tip III

GNMP tip III este o formă rară de nefropatie glomerulară caracterizată printr-un aspect mixt de GNMP tip I asociată cu glomerulpatie membranoasă.

Complexele imune localizate atât subendotelial cât şi subepitelial nu par să aibă un rol patogenetic. Factorul nefritic este prezent mai rar decât în tipul II şi s-a remarcat reducerea nivelului C3 la 50% din pacienţi.

Depozitele glomerulare conţin C3, properdină şi C5-C9 şi pot induce liza MBG cu formare de neomembrane.

Nu se stie exact prognosticul şi tratamentul.

Glomerulonefritele proliferative extracapilare

Insuficienţa renală rapid progresivă (IRRP) se defineşte ca reducerea filtrării glomerulare (FG) cu mai mult de 50% într-un interval de 3 luni de zile. Ea are de obicei ca substrat o glomerulonefrită cu proliferare extracapilară (GNPE).

Proliferarea extracapilară înseamnă formare de crescents-uri (semilune) și este definită ca prezența a 2 sau mai multe straturi celulare în spațiul Bowmann. Semilunele reprezintă un răspuns nespecific la o leziune glomerulară semnificativă, caracterizată prin soluții de continuitate la nivelul peretelui capilar glomerular și/sau capsulei Bowmann; ele apar în multe tipuri de glomerulonefrite și sunt un marker de severitate.

Prin leziunea peretelui capilar, conținutul intravascular ajunge în spațiul Bowmann. Monocitele, macrofagele și limfocitele T inițiază o reacție inflamatorie, care implică și celulele epiteliale parietale și viscerale. Deasemeni fibroblaste interstițiale ajung în spațiul Bowmann prin leziuni ale capsulei. Se activează coagularea cu formare de fibrină, sinteza de citokine proinflamatorii și sinteza de colagen. Semilunele sunt inițial celulare – reversibile, ulterior devenind fibroase.

Tabloul renal este cel al unui sindrom glomerular: proteinurie deobicei subnefrotică, hematurie cu hematii dismorfe, insuficiență renală, hipertensiune, edeme. Manifestările extrarenale sunt frecvente, incluzând alte manifestări de organ specifice sau manifestări generale ca astenie, fatigabilitate, subfebrilități.

Diagnosticul trebuie făcut de urgență și include diverse determinări serologice și frecvent biopsia renală.

În absența tratamentului, prognosticul renal este rezervat, cu pierderea funcției renale în săptămâni- luni; prognosticul vital este deasemenea rezervat datorită manifestărilor extrarenale.

Tratamentul trebuie făcut de urgență și este individualizat în funcție de forma de prezentare.

Clasificare

GNPE cu IRRP se împart în 3 categorii principale în funcţie de substratul patogenetic:

1. Tipul I sau glomerulonefrită cu anticorpi anti membrană bazală glomerulară (MBG) – 10%
2. Tipul II – cu depozite granulare de imunoglobuline – 30%
3. Tipul III – pauciimună – 60%. Frecvent sunt prezenți anticorpi anticitoplasmatici ai polinuclearului neutrofil (ANCA): vasculite pauciimune ANCA pozitive.

Dintre pacienții cu glomerulonefrite prin complexe imune pînă la ¼ au și ANCA, iar dintre pacienții cu anticorpi anti MBG până la o treime au și ANCA. În acest din urmă caz, este probabil ca procesul vasculitic să fie cel declanşator:

distrucțiile MBG din vasculită generează o cantitate crescută de antigeni care sunt procesaţi insuficient de rapid şi pot declanşa sinteza de anticorpi anti MBG. Tabloul clinic şi evoluţia ar fi mai degrabă similare cu cele caracteristice vasculitei.

Tipul I

Terminologie

Se numeşte şi glomerulonefrită prin anticorpi anti MBG sau boala Goodpasture. Se însoţeşte frecvent de afectare pulmonară concomitentă, prin acțiunea încrucișată a anticorpilor anti MBG cu membrana bazală alveolară.

Epidemiologie

Epidemiologie – afectează deobicei tineri, 20-50 ani și are preponderență pentru sexul masculin. Este o boală rară sub 1 caz/milion populație.

Patogenie

Patogenia se datorează prezenţei unor autoanticorpi de tip IgG împotriva domeniului noncolagenic 1 al lanţului alfa 3 al colagenului tip IV. Anticorpii reacționează cu antigenul specific din MBG sau membrana alveolară. Se asociază mai frecvent cu anumite tipuri de HLA. Nu se cunoaşte exact factorul declanşator al sintezei acestor autoanticorpi, dar factori favorizanţi ar putea fi expunerea antigenului ca urmare a unor infecţii a căilor respiratorii superioare, inhalarea de hidrocarburi sau fumatul. Este însă posibil ca aceşti factori să fie legaţi doar de declanșarea manifestărilor hemoragice pulmonare la o boală preexistentă. Prezența/expunerea în exces a antigenelor declanșatoare, ca urmare a unor leziuni ale MBG (de exemplu în vasculite) sau acumulări în exces a componentelor MBG (ca în glomerulopatia membranoasă) ar putea avea rol patogenetic. Inflamaţia este inițiată de legarea autoanticorpilor de antigenul ţintă, urmată de fixarea de complement şi infiltrarea celulară. Limfocitele T au rol patogenic important în boala Goodpasture.

Manifestările clinice şi paraclinice

- Afectarea pulmonară se caracterizează prin hemoragie intraalveolară. Prezenţa şi severitatea acesteia detemină prognosticul vital şi ghidează intensitatea şi urgenţa terapiei. Se manifestă prin tuse, hemoptizii de severitate diferită; uneori se poate manifesta doar prin anemie feriprivă (uneori severă) şi dispnee, fără exteriorizare hemoptoică. Hemoragia este reflectată de imagini difuze de umplere alveolară pe radiografia toracică. Uneori diagnosticul diferenţial al imaginilor pulmonare de hemoragie cu o eventuală bronhopneumonie este dificil, dar este important de tranşat deoarece modifică atitudinea în ceea ce priveşte tratamentul

imunosupresiv.
- Afectarea renală ia forma unei GNPE cu IRRP sau insuficienţă renală acută. Sunt prezente hematuria microscopică cu caracteristici de hematurie glomerulară, proteinuria subnefrotică, hipertensiunea arterială, edemele.
- Alte manifestări frecvent întâlnite sunt legate de prezenţa anemiei.

Diagnosticul de laborator se bazează pe prezenţa anticorpilor anti MBG circulanți, tabloului renal şi pulmonar şi modificărilor asociate (anemie)

Morfopatologic

Microsopie optică: caracteristică este proliferarea extracapilară sub formă de semilune care se întind pe arcuri de cerc variabile, putând fi inclusiv circumferenţiale cu sufocarea ghemului capilar. În general, semilunele sunt în acelaşi stadiu evolutiv în boala Goodpasture. Predominanţa semilunelor celulare denotă leziuni reversibile, a celor fibroase leziuni ireversebile, cu importanță pentru prognostic. Sunt prezente leziuni necrotizante, uneori extinse, și grade variabile de infiltrat inflamator interstițial sau fibroză.

Imunofluorescenţa este diagnostică. Se observă depunere liniară difuză globală de imunoglobuline G, însoţită de complement.
Microsopia electronică nu este de obicei necesară.

Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul diferenţial implică:
• Diferenţierea de alte afectări renale şi pulmonare concomitente (sepsă, insuficienţă renală cu edem pulmonar acut)
• Diferenţierea de alte GNPE însoţite sau nu de hemoragie intraalveolară.

Istoria naturală

Boala este de obicei severă şi progresivă.

Afectarea pulmonară determină prognosticul vital şi necesită intervenţie terapeutică agresivă, de urgenţă.

Afectarea renală importantă cu necesar de dializă la momentul prezentării sau prezența de 100% crescenturi la biopsia renală este indicator de prognostic renal infaust, cu recuperare renală excepțională.

Evoluţia bolii este în general autolimitată, după negativarea anticorpilor circulanţi nu apar reactivări.

Tratamentul

Tratamentul constă în tripla asociere:
• Corticoterapie sub formă de puls-corticoterapie cu metilprednisolon 1g/zi, 3 zile consecutiv, urmată de prednison 1 mg/kg/zi;
• Ciclofosfamidă de preferat per os (2-3mg/kg/zi), în doze adaptate la masa cor-

porală şi funcţia renală. La pacienții care au contraindicații se poate folosi rituximabul ca alternativă;
• Plasmafereză (schimburi plasmatice) - care permite îndepărtarea anticorpilor circulanţi până la intrarea în acţiune a terapiei imunosupresoare. Se fac schimburi zilnice sau la două zile a câte 1- 1,5 volume plasmatice timp de 2 săptămâni sau cât este necesar până la negativarea anticorpilor circulanţi. Lichidul de substituţie este albumina singură sau combinată cu plama proaspătă congelată dacă există hemoragie activă.

Acest tratament se recomandă la:
- Pacienţii cu hemoragie alveolară, fie ca asociază glomerulonefrită sau nu;
- În absența afectării pulmonare hemoragice:

o În prezenţa glomerulonefritei rapid progresive la prezentare, chiar dacă aceasta este severă. Se exclud pacienţii cu neceasar dializă la prezentare deoarece aceştia sunt susceptibili să aibe o afectare renală importantă a cărei reversibilitate este minimă;

o La pacienții care prezintă o glomerulonefrită extracapilară severă limitată cu crescentsuri prezente la <30-50% din glomeruli, dovezile de eficacitate/necesitate ale triplei terapii sunt discutabile; ea este deobicei folosită de majoritatea nefrologilor datorită prognosticului potenţial infaust al bolii în lipsa tratamentului.

La pacienții dependenți de dializă la prezentare sau cu 100% crescentsuri pe biopsie, posibilitatea de a recupera funcția renală este minimă și, cu rare excepții, tripla terapie nu este justificată. Acești pacienți pot urma tratament de pulsterapie cu metilprednisolon urmat de prednison.

Tratament suportiv: transfuzii de masă eritrocitară/sânge, hemodializă dacă este necesar, oxigenoterapie, asistenţă ventilatorie, antibioterapie profilactică, etc.

Tratamentul imunosupresor se menţine până la negativarea persistentă (3 determinări la interval de câteva săptămâni) a anticorpilor circulanţi, sunt necesare de obicei 2-3 luni .

Se recomandă temporizarea unui eventual transplant renal până când anticorpii rămân nedectabili timp de cel puţin 6 luni pentru a se preveni recurenţa pe rinichiul transplantat.

Boala Alport (mutaţie la nivelul colagenului tip IV care împiedică sinteza normală a acestuia) poate declanșa sinteza de autoanticorpi anti colagen similari cu cei din boală Goodpasture; acești pacienți pot dezvolta postransplant GNPE cu IRRP care duce în 5% din cazuri la pierderea grefei.

Tipul II

GNPE de tip II este caracterizată prin depozite granulare de imunoglob-

uline şi complement fiind o formă evolutivă severă a unor glomerulonefrite primare sau secundare. Astfel se poate întâlni în:
- GNPE din infecţii: bacteriene - streptococ beta hemolitic (rar), endocardite bacteriene, sunturi atrioventriculare, abcese, virale (hepatită B, C, HIV);
- Boli autoimune – lupus eritematos sistemic, crioglobulinemie;
- Nefropatia cu IgA şi purpura Henoch Schonlein;
- Glomerulonefrită membranoasă;
- Glomerulonefrita mezangioproliferativă;
- Medicamente - penicilamina, hidralazina, propiltiouracil;
- Neoplazii (carcinoame, limfoame);
- Dacă nu se pune în evidență o cauză identificabilă se numește GNPE prin complexe imune idiopatică.

Mecanismul patogenetic

Este reprezentat de formarea de complexe imune circulante care se depun în structurile renale şi activează complementul.

Tabloul clinicobiologic

Tabloul clinic este variabil în funcţie de afecţiunea cauzatoare. Paraclinic se întâlnesc nivele crescute de complexe imune şi scăderea complementului.

Morfopatologic

Întâlnim tabloul unei GNPE, iar la imunofluorescenţă se observă depuneri de imunoglobuline şi complement mezangial şi capilar periferic.

Tratamentul

Tratamentul este etiologic când acest lucru este posibil. Din punct de vedere al afecțiunii glomerulare, când nu există contraindicaţii se utilizează un regim imunosupresor (puls metilprednisolon + ciclofosfamidă) similar cu cel descris în boala Goodpasture.

Tipul III

Tipul III de glomerulonefrită rapid progresivă se numeşte şi pauciimună şi apare în cadrul vasculitelor vaselor mici.

Vasculitele sunt un grup heterogen de boli care se caracterizează prin infiltrarea peretelui vascular cu celule inflamatorii şi prin necroză fibrinoidă. Ele se împart de obicei după calibrul vaselor afectate în vasculite ale vaselor mari (arterita Horton, boala Takayashu), medii (poliarterită nodoasă, boala Kawasaki) şi mici (afectează arteriole, venule şi capilare). Din vasculitele vaselor mici fac parte vasculitele leucocitoclastice cu afectare strict cutanată, vasculitele prin complexe imune (în infecţii, boli autoimune, crioglobulinemii, etc.) şi vasculitele

fără depozite imune în peretele vascular, aşa numite pauciimune. În vasculitele pauciimune capilarele glomerulare sunt o ţintă preferenţială.

Vasculitele pauciimune sunt asociate cu prezența ANCA și se caracterizează prin glomerulonefrită necrotizantă cu GNPE fără depozite imune (pauciimună). După caracteristicile clinico-biologice acestea din urmă se diferenţiază în:

- Poliangeita microscopică (PAM) – cu afectare renală, cutanată, alveolară;
- Granulomatoza cu poliangeita (GPA) –denumită anterior granulomatoza Wegener– se însoţeşte în plus față de PAM de inflamaţie granulomatoasă care afectează preponderent tractul respirator;
- Granulomatoza cu poliangeita și eozinofilie (GPAE) – denumită anterior sindromul Churg-Strauss - se însoţeşte de astm şi eozinofilie.
- Există și vasculite pauciimune cu afectare strict renală, ele sunt considerate a face parete din spectrul PAM/GPA. Tabloul este similar cu cel descris mai sus dar sunt absente manifestările extrarenale.

Diferențierea între aceste entități este dificilă, tabloul clinic se suprapune în mare parte, iar specificitatea ANCA nu este suficientă pentru a certifica singură diagnosticul. Criteriile de diferențiere între diversele entități sunt în curs de a fi definite. În cele ce urmează ne vom referi la spectrul PAM/GPA/vasculite cu afectare strict renală. În GPAE afectarea renală este mai puţin frecventă iar prezentarea și prognosticul sunt diferite și nu va fi detaliată aici.

Patogenie

Factorii discutați în etiopatogenia vasculitelor sunt infecțiile, factori genetici și de mediu (inclusiv medicamente).

Este foarte probabil că ANCA joacă un rol direct în patogenia inflamaţiei din vasculite şi nu sunt doar un marker al procesului vasculitic. Polimorfonuclearele (PMN) sensibilizate de citokine exprimă antigenii ANCA specifici pe suprafaţa lor. După legarea ANCA, PMN se activează, se degranulează şi aderă de endoteliu, eliberează enzime şi radicali liberi şi determină leziuni endoteliale. Depunerea complexelor antigen-ANCA pe suprafaţa endotelială şi activarea complementului ar putea contribui la leziunile vasculitice. Mai nou a fost pusă în evidență existența la 90% dintre pacienții ANCA pozitivi a unui anticorp anti LAMP-2. Antigenul împotriva căruia sunt îndreptați acești anticorpi are similarități cu antigene din fimbriile bacteriilor gram negative astfel încât se ridică ipoteza că infecțiile ar putea juca rol de factor patogentic/declanșator.

Epidemiologie

Aceste vasculite sunt caracteristice decadelor 5-7 şi au o predominanță masculină şi în populaţia caucaziană.

Manifestările clinice

Manifestările clinice sunt polimorfe şi depind de teritoriul vascular afectat.

- Afectarea renală este prezentă la 70-90% din cazuri şi ia de multe ori forma unei IRRP însoţită de sindrom nefritic: hematurie, proteinurie subnefrotică, edeme, hipertensiune arterială. Substratul acesteia îl reprezintă o glomerulonefrită necrotizantă asociată frecvent cu proliferare extracapilară. Datorită eșantionului mic renal nu se pune în evidență totdeuna leziunea vasculară ci doar consecință ei – proliferarea extracapilară;
- Tabloul pulmonar cel mai comun este o alveolită hemoragică manifestată prin tuse, hemoptizii, anemie şi diverse grade de insuficienţă respiratorie;
- În GPA apare în plus şi o inflamaţie granulomatoasă care interesează căile respiratorii superioare şi inferioare: laringe, sinusuri, otite, bronşite cu expectoraţie purulentă sau hemoptoică, ulcerații, policondrită, distrugeri de cartilaje și arii osoase în sfera ORL. Ele pot fi puse în evidenţă prin examene ORL sau endoscopie şi pot fi accesibile biopsiei;
- Manifestările cutanate constau în leziuni purpurice, denivelate, predominante pe membrele inferioare şi cu apariția în valuri. Nu dispar la digitopresiune (există hematii extravazate datorită leziunilor pereţilor vasculari) şi se însoţesc uneori de zone de necroză cutanată;
- Manifestările sistemice – astenie, subfebrilități, scădere în greutate.

Asociat mai pot apărea:

- Neuropatie (frecvent mononevrite multiplex), afectare sistem nervos central (disfuncţie cognitivă, convulsii, deficite motorii), afectarea nervilor cranieni;
- Simptome musculare şi articulare (artralgii şi mialgii);
- Leziuni cardiace (tulburări de conducere, pericardită, endocardită);
- Leziuni gastrointestinale prin ischemie ca urmare a vasculitei mezenterice (durere, tulburări de tranzit, hemoragii, perforaţii);
- Leziuni oculare – conjuctivită, episclerită, ulcerații corneene, uveită, vasculită retininană, etc.

Paraclinic

Caracteristica pe care o au în comun aceste 3 entități este prezenţa unor titruri ridicate de ANCA. Prin imunofluorescenţă indirectă se determină pattern-ul perinuclear (p-ANCA) – imunofluorescența dată de prezența ANCA este agregată perinuclear- sau citoplasmatic (c-ANCA) – imunofluorescența este distribuită uniform în citoplasmă. PAM se caracterizează în majoritatea cazurilor prin p-ANCA iar GPA prin c-ANCA.

Ulterior este necesară determinarea specificităţii antigenice (ELISA) Anticorpii relevanți pentru vasculită pot fi sunt direcţionaţi împotriva proteinazei 3 (PR3), cu pattern cANCA si mieloperoxidazei (MPO) cu pattern p-ANCA.

90% din pacienții cu GPA activă sunt ANCA pozitivi, dar doar 40% din

cei cu boală limitată. Dintre cei ANCA pozitivi 80- 90% au anticorpi anti PR3. 70% din pacienții cu MPA sunt ANCA pozitivi, marea majoritate a acestora au anticorpi anti MPO.

Majoritatea pacenților cu vasculite pauciimune limitate la rinichi sunt ANCA pozitivi – majoritatea cu p-ANCA anti MPO.

Pacienții cu vasculite pauciimume ANCA negativi au un tablou clinico-evolutiv similar cu cei ANCA pozitivi.

Morfopatologie

Morfopatologic se va pune în evidenţă în toate teritoriile vasculare afectate leziunea peretelui vascular: infiltrare leucocitară (polinucleară sau mononucleară) cu necroză fibrinoidă. Uneori o biopsie dintr-o leziune cutanată purpurică este foarte contributivă pentru diagnostic.

- La nivel renal, microscopia optică pune în evidenţă o GNPE. Sunt caracteristice necroza fibrinoidă, uneori extinsă şi prezenţa de semilune (fibroase sau fibrocelulare). Imunofluorescența este în mod caracteristic negativă (pauciimună).
- În GPA apar şi granuloame: leziuni nodulare cu necroză centrală, înconjurate de infiltrat inflamator: monocite, macrofage, polinucleare şi cu prezenţa de celule gigante multinucleate. Acestea sunt evidențiabile de regulă la nivelul tractului respirator superior.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv definitiv se bazează pe afectare sistemică (cutanată, pulmonară, renală) în toate vasculitele pauciimune, însoţite de afectarea specifică a căilor respiratorii în GPA. Confirmarea histologică este necesară. Frecvent, ea se obţine din biopsia renală care arată glomerulonefrită necrotizantă cu proliferare extracapilară. Biopsia cutanată poate aduce informaţii utile şi este mai puţin invazivă. Pentru GPA investigarea/biopsia căilor respiratorii superioare şi inferioare este importantă deoarece poate pune în evidenţă inflamaţia granulomatoasă.
Determinarea ANCA prin imunofluorescență indirectă și ELISA este obligatorie și de mare ajutor în stabilirea diagosticului.

Diagnosticul diferenţial include mai ales alte vasculite ale vaselor mici şi alte tipuri de glomerulonefrite rapid progresive.

Istoria naturală

Fără tratament prognosticul este rezervat, grevat de afectarea pulmonară şi renală, cu 90% decese în doi ani. Spre deosebire de boala Goodpasture (care are o evoluţie autolimitată) evoluţia sub tratament a vasculitelor pauciimune ale vaselor mici este caracterizată de perioade de remisiune şi recăderi. Ele sunt în general precedate de creşterea titrului ANCA. Cu toate acestea, creşterea izolată a titrului ANCA, în absenţa manifestărilor specifice din partea unor organe şi

sisteme, nu este un criteriu suficient pentru diagnosticul şi tratamentul de „recădere”.

Factorii de prognostic negativi sunt severitatea afectării renale în momentul diagnosticului, şi prezenţa hemoragiei pulmonare. Totuşi, reversibilitatea leziunilor renale este mai bună decât în Boala Goodpasture; necesarul de dializă la prezentare nu este o contraindicaţie a unui tratament imunosupresor maximal direcţionat pentru recuperarea renală. 1—25% dintre pacienți vor ajunge în timp la necesar de epurare extrarenelă

Tratament

Având în vedere tendința de a evolua în pusee a bolii, un tratament patogenetic inițial de inducere a remisiei nu este deobicei suficient, el trebuind să fie urmat de un tratament de menținere.

Tratamentul de inducţie

Din punct de vedere al tratamentului inițial se deosebesc:

- Forme de boală ușoare (fără glomerulonefrită și fără afectare extrarenală care să pună în pericol funcția unui organ sau viața). Tratamentul inițial se bazează pe glucocorticoizi și metotrexat.
- Forme severe – cu afectare glomerulară renală cu IRRP, afectare pulmonară severă. Tratamentul se bazează pe asocierea :

o Corticoterapie sub formă de puls-corticoterapie cu metilprednisolon 7-15 mg/kg max 500-1000 mg/zi, 3 zile consecutiv urmată de prednison 1 mg/kg /zi cu scădere la 20 mg/zi la 2 luni;

o Ciclofosfamida – se preferă administrarea iv 0.5g-1/m2 la 2-4 săptămâni timp de 3-6 luni de adaptat în funcţie scăderea leucocitelor indusă de tratament. Se preferă această administrare iv (deși si cea per os este posibilă) deoarece doza cumulată este semnificativ mai mică.

Sau

Rituximabul, anticorp monoclonal anti CD 20 care acţionează prin depleţia limfocitelor B, direct implicate în patogeneza vasculitelor. Eficienţa în tratamentul de inducere a remisiei este similară cu regimurile bazate pe ciclofosfamidă; dezavantajul ar fi costul foarte ridicat. Eficacitatea tratamentului cu ciclofosfamidă este mai bine documentată la cazurile cu afectare renală sau pulmonară foarte severă.

o Prezenţa hemoragiei intraalveolare sau prezenţa unei insuficienţe renale severe (creatinina peste 5.7 mg/dl sau necesar de dializă), mai ales dacă la examinarea bioptică leziunile au potenţial reversibil sau se asociază anticorpi anti MBG, justifică folosirea plasmaferezei care permite îndepărtarea anticorpilor circulanţi până la intrarea în acţiune a terapiei imunosupresoare, într-un regim asemănător celui descris la boala Goodpasture.

Remisia se definește ca dispariția manifestărilor sistemice, dispariția in-

filtratelor pulmonare hemoragice și stabilizarea leziunilor pulmonare cronice, iar din punct de vedere renal dispariția hematuriei și stabilizarea/ameliorarea creatininei și proteinuriei.

Pentru pacienții cu rezistență la tratamentul inițial se utilizează deobicei tratamentul alternativ față de cel folosit (ciclofosfamidă respectiv rituximab) sau micofenolat mofetil.

Tratamentul de menţinere este necesar în majoritatea cazurilor deoarece vasculitele au tendinţa de a evolua în pusee. După obţinerea remisiei, se înlocuieşte regimul imunosupresor folosit în obţinerea remisiei cu unul cât mai puţin toxic pentru înca12-24 luni. Acesta poate cuprinde :
- Azatioprină sau metotrexat (acesta din urmă contraindicat în insuficiența renală);
- Rituximabul se poate utiliza în menținerea remisiei la pacienti cu GPA sau după ce a existat deja o recădere;
- Utilizarea biseptolului a fost iniţial raportată ca măsură de reducere a frecvenţei recăderilor; azi se utilizează ca terapie adjuvantă profilactică în timpul imunosupresiei.

Tratamentul recăderilor: 1/4-1/2 din pacienţi vor face recădere. Tratamentul acestora este insuficient standardizat, pentru forme ușoare se crește/reintroduce tratamentul de menținere dublat de creșterea temporară a corticoterapiei; pentru recăderi severe se utilizează de obicei regimuri asemănătoare cu cele de inducţie.

Deşi poate reapărea posttransplant, pierderea grefei din cauza vasculitei apare într-o minoritate de cazuri; vasculita nu constituie o contraindicație pentru transplantul renal.

NEFROPATIA LUPICĂ

Definiţii:

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală inflamatorie cronică autoimună de cauză necunoscută ce afectează pielea, sistemul articular şi musculo-scheletal, rinichii, plămânii, sistemul nervos, seroasele şi alte organe. Se caracterizează prin anomalii imunologice cum ar fi producţia excesivă de autoanticorpi. Boala evoluează cronic cu perioade de remisiune şi recăderi. Apare mai frecvent la femei tinere.

Diagnosticul de LES se bazează pe o combinaţie de elemente clinice şi de laborator. Familiarizarea cu criteriile de diagnostic ajută clinicianul să recunoască LES. Criteriile de clasificare au fost revizuite şi validate în 2012 de "Systemic Lupus Internaţional Collaborating Clinics (SLICC) group". Ei au clasificat o persoană ca având LES în prezenţa nefritei lupice dovedită prin biopsie renală cu ANA sau anti-ADNdc sau dacă sunt întrunite 4 din cele 17 criterii de diagnostic, incluzând cel puţin 1 criteriu clinic şi 1 criteriu imunologic.

Criterii clinice:

1. Lupus cutanat acut (ex: Rash malar; Lupus bulos; Necroliză epidemică toxică; Rash maculopapular; Fotosensibilitate)
2. Lupus cutanat cronic (ex: Rash discoid)
3. Ulceraţii orale, de obicei nedureroase
4. Alopecia non-cicatricială
5. Sinovita ce afectează 2 sau mai multe articulaţii
6. Serozite (colecţie pleurală sau pericardică)
7. Afectare renală: proteinurie > 0.5 g/24h sau cilindri hematici
8. Afectare neurologică: psihoze, convulsii, neuropatii
9. Anemie hemolitică
10. Leucopenia
11. Trombocitopenie

Criterii imunologice:

1. Titru ANA crescut
2. Titru Ac anti-ADN dc crescut
3. Ac anti-Sm pozitivi
4. Ac antifosfolipidici
5. Nivel scăzut al complementului (C3, C4, CH50)
6. Test Coombs direct pozitiv în absenţa anemiei hemolitice

.

Epidemiologia afectării renale:

Afectarea renală este frecventă în LES, poate fi revelatoare pentru diagnosticul LES şi adesea este decisivă pentru prognosticul pacienţilor cu LES. Majoritatea pacienţilor cu LES prezintă anomalii urinare sugestive de boala renală

(75%), dar nefropatia manifestă clinic apare la aproximativ jumătate din ei.

Există mai multe tipuri de boală renală la pacienţii cu LES, ce pot fi diferenţiate cu ajutorul biopsiei renale; cea mai frecventă este glomerulonefrita mediată prin complexe imune, dar şi afectarea tubulointerstiţială sau vasculară pot fi prezente. De asemenea se pot asocia boli renale non-lupice. Nefropatia lupică (NL) se manifestă la scurt timp după diagnostic (6-36 luni).

Etiopatogenie:

Principalele cauze ale apariţiei NL sunt formarea de complexe imune, predispoziţia genetică. Tipul de glomerulopatie lupică depinde în primul rând de situsul de formare a depozitelor imune. Acestea sunt formate în primul rând din Ac anti-ADN. Depozitele mezangiale şi subendoteliale sunt proximale spaţiului vascular şi produc activarea cascadei complementului şi, consecutiv, apariţia infiltratului inflamator. Acest tip de depuneri se manifestă histologic ca glomerulonefrită mezangială, proliferativă focală sau difuză şi clinic prin sediment urinar activ, proteinurie şi insuficienţă renală.

Depozitele subepiteliale nu produc infiltrat inflamator (deşi activează complementul, chemoatractantii nu ajung în fluxul sanguin pentru a atrage neutrofilele şi macrofagele); se manifesta prin proteinurie, de obicei de rang nefrotic, iar histologic prin glomerulopatie membranoasă.

Diagnostic pozitiv al afectării renale:

- Proteinurie; - sediment urinar activ: hematurie micro sau macroscopica; leucocituri; cilindri celulari sau granulari
- Se poate manifesta prin sindrom nefritic acut, rapid progresiv, nefrotic; insuficienţă renală acută (IRA), rapid progresivă (IRRP) sau cronică (IRC); sindrom hemolitico-uremic.
- Modificări serologice: Ac antinucleari (ANA), anticorpi anti-ANDdc, Ac anti-Sm; scăderea fracţiunilor complementului (C3 ↓şi C4 ↓); Ac antifosfolipidici
- Ecografic: rinichi dimensiuni normale sau reduse, simetrici
- PBR este indispensabilă pentru a stabili tipul de afectare renală.

Clasificarea nefritei lupice (ISN/RPS 2003) – pe criterii morfopatologice, în funcţie de localizarea depozitelor, tipul de proliferări, prezenţa de necroze capilare, gradele de scleroză – şi asocierea acestor modificări.

I. Nefrita lupică mezangială minimă (Clasa I):
 a. MO – aspect normal;
 b. IF şi ME – depozite imune mezangiale;
 c. Clinic: este cea mai uşoară formă; probele urinare şi de funcţie renală sunt normale şi de obicei nu se face PBR.

II. Nefrita lupică proliferativă mezangială (Clasa II):
 a. MO – hipercelularitate mezangială şi expansiunea matricei mezangiale;

b. IF şi ME – depozite imune subendoteliale şi subepiteliale izolate;
c. Clinic – hematurie, proteinurie
d. Prognostic renal excelent (supravieţuire renală peste 90% la 5 ani)
e. Nu necesită tratament specific.

III. Nefrita lupică focală (Clasa III)

a. MO – mai puţin de 50% din glomeruli sunt afectaţi de GN proliferativă endocapilară sau extracapilară, segmentală sau globală, activă sau inactivă
b. IF şi ME – depozite subendoteliale şi mezangiale
c. Subclase (funcţie de prezenţa leziunilor active sau cronice):
i. Clasa III (A) cu leziuni active; se mai numeşte nefrita lupică proliferativă focală
ii. Clasa III (A/C) cu leziuni active şi cronice; se mai numeşte nefrita lupică proliferativă focală şi sclerozantă
iii. Clasa (C) cu leziuni cronice; se mai numeşte nefrita lupică sclerozantă focală.
d. Manifestări – hematurie, proteinurie; sindrom nefrotic (50%), HTA; insuficienţă renală (50%)
e. Prognostic renal variabil, deoarece estimarea numărului de glomeruli afectaţi este inexactă.

IV. Nefrita lupică difuză (Clasa IV)

a. MO – mai mult de 50% din glomeruli sunt afectaţi de GN proliferativă endocapilară +/- extracapilară
b. IF şi ME – depozite imune de Ig şi complement importante cu îngroşarea peretelui capilar
c. În funcţie de prezenţa segmentală (<50% din ansele unui glomerul) sau globală a leziunilor în fiecare glomerul sunt definite subclasele IV-S şi IV-G.
d. Subclase (funcţie de prezenţa leziunilor active sau cronice):
i. Clasa IV-S (A) = nefrita proliferativă segmentală difuză
ii. Clasa IV-G (A) = nefrita proliferativă globală difuză
iii. Clasa IV-S (A/C) = nefrita proliferativă segmentală difuză şi sclerozantă
iv. Clasa IV-G (A/C) = nefrita proliferativă globală difuză şi sclerozantă
v. Clasa IV-S (C) = nefrita lupică sclerozantă segmentală difuză
vi. Clasa IV-G (C) = nefrita lupică sclerozantă globală difuză
e. Este cea mai frecventă şi cea mai severă formă de nefrită lupică
f. Manifestări – hematurie, proteinurie la toţi pacienţii; sindrom nefrotic, HTA şi insuficienţă renală sunt frecvente şi severe; hipocomplementemie şi titru Ac anti-ADNdc crescut
g. Prognostic renal prost, progresie chiar şi la pacienţii trataţi.

V. Nefrita lupică membranoasă (Clasa V)

a. MO – îngroşare difuză a peretelui capilarelor glomerulare (MBG)
b. IF şi ME – depozite imune subepiteliale
c. Manifestări – de regulă sindrom nefrotic; uneori asociază hematurie şi HTA; de obicei funcţia renală este normală sau uşor alterată.

VI. Nefrita lupică sclerozantă avansată (Clasa VI)
a. MO – scleroză renală ce afectează mai mult de 90% din glomeruli; nu există leziuni active.

Există posibilitatea trecerii de la o clasă histopatologica la alta.

Analiza histologică permite stabilirea unui indice de activitate şi a unui indice de cronicitate.

Leziunile active constau în: hipercelularitate glomerulară, infiltrat inflamator interstiţial, semilune celulare, depozite (trombi) hialini, necroză fibrinoidă şi corpi hematoxilinici.

Leziunile cronice sunt reprezentate de: glomeruloscleroză, semilune fibroase, atrofie tubulară şi fibroză interstiţială.

În plus faţă de leziunile glomerulare, pot apărea şi alte tipuri de afectare renală în LES:

1. Boala tubulointerstitială – însoţeşte afectarea glomerulară, extrem de rar apare ca unică manifestare renală în LES. Prezintă insuficienţă renală şi semne de afectare tubulară.

2. Vasculară - înrăutăţeşte prognosticul; trombi vasculari în sindromul antifosfolipidic.

Tratament:

Nu există tratament etiologic capabil să vindece LES. Terapia actuală este patogenetică şi are drept scop ameliorarea puseelor de activitate şi prevenirea apariţiei leziunilor ireversibile.

1) Nefrita lupică clasele I şi II:
Tratament nespecific:
- antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi blocanţii receptorilor angiotensinei II); antihipertensive (ţinta TA<130/80 mmHg);
- tratament pt dislipidemie şi hipercoagulabilitate la cei cu sd nefrotic.

2) Nefrita lupică clasele III şi IV: Terapia nespecifică +
Tratament imunosupresor:

1. De inducţie – pentru şi până la atingerea remisiei clinice completă sau incompletă

• NL proliferativă focală uşoară: glucocorticoizi (GC) - Prednison 60 mg/zi 1 sapt, apoi se scade la 30 mg/2 zile în total 3 luni

• NL proliferativă focală moderată-severă: GC + ciclofosfamida (CF)

sau micofenolat mofetil (MMF) po

• Boală activă severă (Insuficienţă renală acută, glomerulonefrită rapid progresivă cu necroză fibrinoidă sau semilune celulare, afectare extrarenală lupică severă): CF iv + pulsuri cu metilprednisolon (MP) 0.5 - 1 g/zi x 3 zile iv apoi Prednison 1 mg/kg/zi 6-8 săptămâni, apoi în următoarele 6-8 sapt se scade până la 0.25 mg/kg/zi

2. De menţinere a remisiunii – minim 18 – 24 luni după remisiune

• Se începe la 2-4 săptămani după ultimă doză de CF dacă leucocite>4000/mcL şi neutrofilele>1500/mcL

• Cu MMF 1000 mg X 2/zi sau Azatioprină sau Ciclosporină (CS)

• Prednison 0.05 – 0.25 mg/kg/zi; preferabil se dă Prednison doză mică la 2 zile ca terapie de menţinere.

3) Nefrita lupică clasa V: Terapie nespecifică + Tratament imunosupresor (la cei cu sindrom nefrotic, creatinina în creştere sau asociere cu NL III cu IV)

1. Iniţial: Prednison 40 mg/m2/zi 8 săptămni, apoi scădere graduală cu 5mg/sapt până la 10 mg/m2/zi + CF iv 0.5 – 1 g/m2 la 2 luni 1 an
Sau Ciclosporină 200 mg/m2 (5mg/kg)/zi 1 an sau MMF

2. Recăderi: cu CS sau CF

4) Nefrita lupică clasa VI: 10-30% progresează la IRCT; supravieţuire similară cu alţi pacienţi cu insuficienţă renală cronică terminală; risc crescut de infecţii şi deces în primele 3 luni datorită imunosupresiei

a. Dializă cronică: HD sau CAPD; activitatea LES scade la pacienţii în program de dializă cronică; cel puţin 6 luni de dializă înaintea transplantului

b. Transplant renal limitat de posibilitatea recurenţelor (5-30%); sindrom antifosfolipidic; ateroscleroza.

Alte terapii:

• Hidroxiclorochina şi AINS pt afectarea cutanată şi articular

• Plasmafereza:

o La pacienţii cu NL şi insuficienţă renală rapid progresivă

o La pacienţii care asociază sindrom antifosfolipidic sau sindrom hemolitico-uremic

Evoluţie şi prognostic:

- factorii de risc pentru progresia bolii renale sunt: creatinina crescută la momentul PBR, HTA, sindromul nefrotic, anemia, rasa (negrii, hispanici), PBR: clasa IV, semilune sau boală tubulointerstiţială asociată; asocierea cu sindrom hemolitico-uremic, sindrom antifosfolipidic
- complicaţiile ameninţătoare de viaţă ale LES: neurologice, pancitopenie, tam-

ponada cardiacă
- monitorizare: ANA, Ac anti AND dc, C3, C4, proteinurie, sediment, PBR, creatinina, uree
- prognosticul este mult ameliorat de diagnosticul şi tratamentul prompt şi de obţinerea remisiunii.

GLOMERULOPATII SECUNDARE
AMILOIDOZA SISTEMICA

Definiţie:

Amiloidozele sistemice reprezintă un grup de boli caracterizate prin depuneri de substanţe amorfe constituite din proteine insolubile cu structura fibrilara β-plicaturate la nivelul rinichiului şi altor organe. Clasificarea se face în funcţie de proteina serică precursoare a fibrilelor, fiind descrise peste 15 asemenea proteine.

Principalele tipuri de amiloidoză care asociază afectare renală sunt:

1. Amiloidoza AL (amiloidoza primară) = gamopatie monoclonala; însoţeşte 25% din cazurile de mielom; depozitele extracelulare conţin material proteic compus din lanţuri uşoare monoclonale mai frecvent lambda şi de proteină P; aparţine unui grup de boli de depunere de imunoglobuline (Ig) monoclonale care include boala depunerii de lanţuri uşoare şi/sau grele, crioglobulinemia, glomerulopatia fibrilară/imunotactoidă.
2. Amiloidoza AA – complică boli inflamatorii cronice (poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă, boli inflamatorii intestinale), cancer sau supuraţii cronice (TBC, osteomielita, bronşiectazii suprainfectate).
3. Amiloid seric AF – ereditară (familială) – ex febra mediteraneană familială.
4. Amiloid seric AH – hemodializă (β2 microglobulină).

Morfopatologic:

- MO: depozitele de amiloid pot interesa toate structurile, dar predomină în glomerul; modificări nespecifice cu îngroşarea MBG, expansiunea mezangiului şi formare de noduli eozinofili până la scleroza glomerulară; pot duce la obliterarea corpusculului renal
- Nu există o corelaţie între debitul proteinuriei şi abundenţa depozitelor
- Coloraţia Roşu Congo: birefringenţă verde în lumina polarizată; amiloidul se colorează şi cu tioflavina T
- IF: negativă pentru Ig şi pozitivă pentru lanţul uşor λ sau κ
- ME: depuneri de fibrile de 7-10 nm, dispuse aleator şi formate din lanţuri uşoare.

Diagnostic pozitiv al amiloidozei:

- consultul hematologic cu efectuarea medulogramei poate evidenţia proliferarea plasmocitară monoclonală moderată de 10-15% din aspiratul medular (normal procentul de plasmocite <5%); analiza imunohistochimică
- biopsie ţesut grăsos subcutanat abdominal, gingivală, de rinichi sau rect
- electroforeza proteinelor serice/urinare cu imunofixare evidenţiază lanţurile uşoare monoclonale (de obicei λ)
- Scintigrafie pentru aprecierea extinderii organice evidenţiază glicoproteină ami-

loid P marcată cu iod radioactiv.
Diagnostic pozitiv al afectării renale:
- Poate fi prima manifestare şi poate fi revelatoare pentru diagnosticul de amiloidoză
- proteinurie constantă (albuminurie) cu sindrom nefrotic (SN) de obicei sever, persistent în ciuda progresiei IRC; tipic, sedimentul este sărac cu absenţa hematuriei
- acidoza tubulară renală, sindrom Fanconi
- insuficienţă renală cronică (IRC) frecvenţa; HTA - rar
- ecografic: rinichi mari sau cu dimensiuni normale, simetrici

Diagnostic diferenţial:
1. Cu alte cauze de SN
    a. Boala depunerii de lanţuri uşoare: depozitele sunt granulare, nu conţin amiloid P
    b. Glomerulopatia cu leziuni minime
    c. Glomerulopatia membranoasă
    d. Glomeruloscleroza focală şi segmentală
    e. Nefropatia diabetică
    f. Tromboza de vena renală
2. Cu nefropatia mielomatoasă

Complicaţii:
1. IRC
2. Complicaţiile SN:
    a. Tromboze venoase profunde → trombembolism pulmonar
    b. Hiperlipoproteinemie
    c. Hipoproteinemie → malnutriţie, edeme
    d. Anemie
    e. Infecţii
    f. Insuficienţă renală acută (IRA)
3. Complicaţiile extrarenale ale amiloidozei:
    a. Insuficientă cardiacă cronică (este frecventă în amiloidoza AL)
    b. Neuropatie autonomă cu:
        i. Afectare gastro-intestinală cu diaree
        ii. Vezica urinară neurogenă cu incontinenţă
        iii. Hipotensiune arterială
    c. Polinevrită
    d. Sindrom de tunel carpian
    e. Hepatomegalie (frecvenţa în amiloidoza AA), macroglosie
    f. Pulmonare (dispnee, infiltrat reticulo-nodular), tulburări de coagulare.

Tratament:

1. Amiloidoza AL

o Al mielomului asociat (când este cazul)

o Tratamentul variază în funcţie de vârstă, tipul şi numărul de organe afectate

o Schema clasică include Prednison + Melfalan (Alkeran) min 6 luni

o Alte opţiuni: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametazona, bortezomib

o În cazuri selectate când creatinina<2mg/dl şi FE>55% se poate face transplant de măduvă osoasă precedat terapie alchilanta în doza mieloablativă.

o Simptomatic (ex diuretice pentru insuficienţă cardiacă, antiproteinurice), dializă.

2. Amiloidoza AA

o Nu există tratament specific; tratamentul cauzei

3. Febra mediteraneană familială

o Colchicina previne crizele dureroase abdominale, puseele febrile şi depozitarea de amiloid în rinichi.

Prognostic:

Amiloidoza AL – afectarea cardiacă este principala cauză de deces (tulburări de ritm şi conducere; insuficientă cardiacă refractară). Prognosticul este rezervat. Deces în ≈ 1 - 2 ani.

Amiloidoza AA - Tratamentul cauzei limitează progresia leziunilor.

Nefropatia diabetică

Diabetul reprezintă cea mai mare problemă de sănătate publică contemporană, explozia diabetului de tip 2 fiind responsabilă de creşterea dramatică a incidenţei acestei boli. Actualmente, sunt afectaţi circa 170 milioane de pacienţi la nivel mondial; până în 2030 se preconizează dublarea acestei cifre, mai ales pe seama ţărilor în curs de dezvoltare, în contextul industrializării şi urbanizării.

Pacientul cu nefropatie diabetică poate progresa spre necesar de epurare extrarenală (în SUA diabeticii reprezintă 40% dintre pacienţii cu necesar de supleere renală), dar se individualizează mai ales prin cumularea factorilor de risc cardiovasculari, incidenţa mortalităţii de cauze cardiace depăşind cu mult pe cea a insuficienţei renale cronice terminale. Costurile pentru societate şi gravitatea complexului patologic sunt considerabile. Profilaxia şi tratamentul optim al nefropatiei diabetice (ND) constituie astfel o prioritate.

ND apare atât în diabetul de tip 1 cât şi în diabetul de tip 2. Un procent de 20-30% dintre pacienţii diabetici vor dezvolta microalbu¬minurie şi aproximativ ½ din aceştia dezvoltă ND – după studii recente, chiar mai puţini. Restul pacienţilor rămân microalbuminurici sau regresează la normoalbuminurie. Aceste noi date contrastează cu cifrele anterioare care raportau o incidenţă a ND de 30-40%. Cauza reducerii prevalenţei şi progresiei ND este controlul glicemic şi tensional mai bun, şi utilizarea pe scară largă a blocării axului renină angiotensină aldosteron. Aceste măsuri terapeutice sunt esenţiale în tratamentul pacientului diabetic cu nefropatie.

Patogenia ND

Patogenia ND este multifactorială şi cuprinde

- Factori genetici – determinism polgenic, diferențe interetnice;
- Mecanisme hemodinamice – devreme în istoria naturală a ND apare vasodilatația arteriolei aferente cu hiperpresiune și hiperfiltrare, condiționată de hiperglicemie pe termen lung apare hipertrofia glomerulară;
- Un rol imprtant îl joacă dereglări metabolice: hiperglicemia şi produşii de glicozilare avansaţi, activarea căilor polyol, proteinekinazei C și hexozaminei;
- Inflamația este un factor principal în patogeneza ND și este legată de activarea axului renină angiotensină aldosteron şi sinteza crescută de citokine, respectiv creşterea stressului oxidativ;
- Disfuncția podocitului și modificări ale proteinelor podocitare sun implicate în patogeneza proteinuriei, disfuncția endotelială generalizată este caracteristică diabetului.

Deşi au fost identificaţi o serie de factori de risc pentru nefropatia diabetică (genetici, rasiali, controlul glicemic, tensiunea arterială, filtrarea glomerulară,

fumatul, obezitatea), exceptând microalbuminuria nici unul nu are valoare predictivă suficientă la nivel individual.

Istoria naturală a nefropatiei diabetice

Evoluţia nefropatiei diabetice cuprinde următoarele stadii:

- Prealbuminuric: pot exista deja modificări substanţiale chiar în absenţa microalbuminuriei (actualmente numită albuminurie moderat crescută) – hiperfiltrare glomerulară, modificări histologice de tip hipertrofie glomerulară;
- Microalbuminuric: stadiu potenţial reversibil, caracterizat prin microalbuminurie (albuminurie moderat crescută) şi uneori hipertensiune arterială (HTA) intermitentă (profil patologic al tensiunii arteriale nocturne);
- Macroalbuminuric (proteinuric, cu albuminurie sever crescută) caracterizat progresiv prin:

    - creşterea progresivă a proteinuriei până la instituirea unui sindrom nefrotic, apariţia sau agravarea HTA;
    - apariţia şi progresia insuficienţei renale cronice până la necesar de dializă.

Pacienţii diabetici de tip 1 dezvoltă microalbuminurie între 5 şi 15 de ani de la debutul diabetului. Deoarece debutul clinic al diabetului de tip 2 este mai greu identificabil, această relaţie temporală nu este la fel de clară în diabetul de tip 2 ca şi în diabetul de tip 1. Dealtfel, microalbuminuria, frecvent identificată la diagnosticul diabetului de tip 2 poate avea numeroase alte explicaţii, mulţi dintre pacienţi fiind hipertensivi, cardiaci şi obezi. Odată apărută microalbuminuria, istoria naturală a nefropatiei diabetice este similară pentru diabetul de tip 1 şi de tip 2: în jur de 50% din pacienţi progresează spre proteinurie (în general în primii 20 de ani de la debutul diabetului), restul rămânând microalbuminurici sau chiar redevin normoalbuminurici. Progresia din stadiul macroproteinuric în stadiul de insuficienţă renală cronică terminală se întinde în medie pe 6-7 ani.

Morfopatologic

Morfopatologic, glomerulopatia diabetică se caracterizează prin

- hipertrofie glomerulară, expansiune mezangială;
- îngroşarea membranei bazale glomerulare;
- glomeruloscleroză cu aspect nodular (nodulii Kimmelstiel-Wilson) sau difuz;
- nu există depozite imune.

Clasificarea acceptată azi cuprinde:

1. Clasa I: îngroșarea izolată a membranei bazale glomerulare;
2. Clasa II: expansiune mezangială ușoară (IIa) sau severă (IIb);
3. Clasa III: prezența de leziuni Kimmelstiel Wilson;

4. Scleroză avansată (peste 50% glomeruli sclerozați global).

Leziunei vasculare și tubulointerstițiale sunt cuantificate și ele cu scoruri în această clasificare.

Paraclinic

Microalbuminuria şi proteinuria

Actualmente albuminuria normală este considerată sub 10 mg/24 ore. Albuminuria înalt normală este 10-29 mg/24 ore. Se definște ca albuminurie moderat crescută (înainte numită microalbuminurie) excreţia de 30-300 mg albumină/24 ore şi se poate pune în evidenţă semicantitativ (bandeletă reactivă albumin-specifică) sau prin determinarea raportului albumină/creatinină urinară (30-300 mg/g semnifică microalbuminurie).

Albuminuria moderat crescută (microalbuminuria) caracterizează stadiul microalbuminuric al ND. Microalbuminuria este un factor independent de risc pentru apariţia ND manifeste, a insuficienţei renale şi a morbimortalităţii cardio-vasculare. Determinarea microalbuminuriei se face activ la toţi pacienţii diabetici de tip 1 începând cu 5 ani de la diagnostic, iar la pacienţii diabetici de tip 2 încă de la debut (vezi istoria naturală); se realizează, deobicei, din spot urinar prin bandeletă albumin specifică, dacă aceasta este pozitivă se determină raportul albumină/creatinină urinară.

Valori crescute ale raportului albumină/creatinină urinară trebuie confirmate:

- în două ocazii diferite;
- în următoarele 3-6 luni;
- din urina de dimineaţă;
- în absenţa infecţiei de tract urinar.

Proteinuria (actualmente numită albuminurie sever crescută și semnificând excreţia a>300 mg proteină/24 ore) caracterizează ND clinic manifestă, se determină prin bandeletă reactivă; dacă aceasta este pozitivă determinarea ulterioară a excreţiei proteice se face prin determinarea raportului proteină/creatinină urinară, iar acesta se va utiliza şi la monitorizarea evoluţiei proteinuriei. Se poate determina iniţial proteinuria (mai ieftină), dacă aceasta este absentă, se determină microalbuminuria.

Funcţia renală

Pentru aprecierea funcţiei de filtrare glomerulară se utilizează estimarea filtrării glomerulare pornind de la creatinina serică.

Examinarea sedimentului urinar

Nefropatia diabetică se caracterizează prin sediment urinar inactiv; prezenţa hematiilor şi leucocitelor trebuie să ridice suspiciunea altei nefropatii.

Diagnostic diferenţial, relaţia cu retinopatia diabetică

ND evoluează în paralel cu microangiopatii decelabile în alte teritorii. La pacienţii diabetici de tip 1, retinopatia precede în mod tipic apariţia ND. Deoarece doar o minoritate de pacienţi cu retinopatie vor dezvolta microalbuminurie sau nefropatie, prezenţa retinopatiei nu poate fi folosită ca factor predictiv pentru afectarea renală. La pacienţii cu diabet de tip 2, relaţia nu este atât de inechivocă. Absența retinopatiei nu exclude în acest caz ND. Pacienţii diabetici de tip 2 cu macroalbuminurie (proteinurie) şi retinopatie au aproape constant ND, cei fără retinopatie diabetică prezintă în proporţie de 30 % alte nefropatii.

Problemele de diagnostic diferenţial trebuie luate în considerare:
- în absenţa retinopatiei diabetice la pacienții diabetici tip 1;
- funcţie renală cu deteriorare rapidă sau funcție renală alterată în absența proteinuriei;
- reducerea FG cu mai mult de 30% după introducerea inhibitorilor de enzimă de consversie (IEC) sau antagoniști receptori angiotensină (ARA);
- hipertensiune arterială refractară;
- apariția bruscă a proteinuriei cu o evoluție care nu este compatibilă cu istoria naturală a ND;
- sediment urinar activ (hematurie, leucociturie);
- semne sau simptome de boală sistemică.

În diagnosticul diferenţial al glomerulopatiei diabetice una dintre cele mai frecvente alternative etiologice este leziunea vasculară secundară hipertensiunii (nefroangioscleroză) sau nefropatia ischemică (aterosclerotică), ambele soldându-se cu hipoperfuzie glomerulară. De altfel, la un pacient diabetic cu glomerulopatie, astfel de leziuni vasculare pe vasele intrarenale pot fi frecvent asociate. Scăderea marcată a filtrării glomerulare în urma instituirii blocadei axului renină-angiotensină-aldosteron este sugestivă pentru aceste situaţii.

Profilaxia şi tratamentul nefropatiei diabetice

Progresia ND poate fi oprită sau amânată prin intervenţii terapeutice, în special dacă acestea se fac precoce în evoluţia bolii. Stadiul microalbuminuric este reversibil, evoluţia leziunilor mai avansate putând fi doar încetinită.

Pacienţii cu diabet trebuie supuşi anual screening-ului pentru prezenţa nefropatiei diabetice. Acesta trebuie să înceapă:
- la 5 ani după diagnosticului diabetului de tip 1;
- la diagnosticul diabetului de tip 2
şi trebuie să includă:

• măsurarea raportului albumină/creatinină urinară într-o probă (spot) urinară;

• determinarea creatininei serice şi estimarea filtrării glomerulare (vezi şi capitolul BCR).

Controlul glicemic

Hiperglicemia este modificarea metabolică cea mai importantă din diabet, responsabilă de leziuni ale organelor ţintă, inclusiv de glomerulopatia diabetică. Tratamentul intensiv al hiperglicemiei are potenţialul să prevină apariţia microalbuminuriei şi progresia microalbuminuriei spre proteinurie. Este mai puţin clar în ce măsură controlul glicemic strict încetineşte progresia ND în stadiul macroalbuminuric, însă date rezultate din urmărirea bioptică a pacienţilor cu transplant pancreatic sugerează regresia pe termen lung a modificărilor histologice de ND în condiţii de euglicemie. În consecinţă, se recomandă control glicemic cât mai bun la toţi pacienţii diabetici cu nefropatie, în special la cei aflaţi în stadii incipiente. Ţinta este reprezentată de HbA1c de sub 7 % independent de prezenţa sau absenţa ND.

De menţionat că anumite antidiabetice orale pun probleme în condiţii de insuficienţă renală: unele sulfonilureice se elimină renal şi necesită reduceri de doze; metforminul se administrează în doze reduse la pacienţi cu FG diminuată putând fi continuat cel puţin până în stadiul 3 de BCR; în stadii avansate de insuficienţă renală scade şi necesarul insulinic.

Controlul TA

Pacienţii diabetici cu nefropatie trebuie să beneficieze de un control tensional strict cu scopul de a încetini progresia bolii cronice de rinichi.

Ţinta tensională este sub 130/80 mm Hg la pacienții cu ND și 125/75 mmHg la pacienți ci proteinurie importantă (peste 1 g). TAS nu se scade sub 110 mm Hg, TA diastolică nu se scade sub sub 75 mm Hg la coronarieni.

Alegerea medicaţiei antihipertensive

IEC sau ARA se prescriu la pacienţii diabetici:

- cu microalbuminurie;
- cu proteinurie;
- cu hipertensiune, indiferent de prezenţa sau absenţa microalbuminuriei sau proteinuriei.

Blocarea axului renină angiotensină aldosteron este benefică atât în reducerea progresiei de la stadiul albuminuric la cel proteinuric, cât şi în progresia nefropatiei proteinurice, atât în diabetul de tip 1 cât şi în diabetul de tip 2. Se vor utiliza IEC sau ARA. La pacienţii diabetici de tip 2 cu ND în stadiul macroalbuminuric se preferă ARA (mai multe studii pozitive, dar şi IEC sunt eficace), la nefropatia diabetică tip 1 sunt preferaţi IEC. La pacienţii diabetici (tip 1 sau2), hipertensivi fără microalbuminurie se preferă de asemenea IEC în schema antihipertensivă (probabil şi ARA au efect similar, dar dovezile statistice sunt mai puţin solide) deoarece acestea conferă un efect protector faţă de apariţia de novo a microalbuminuriei. Pacienţii normotensivi şi fără microalbuminurie ar putea,

probabil, să beneficieze şi ei de pe urma efectului protectiv al blocării axului renină-angiotensină-aldosteron; cel puţin pentru diabeticii de tip 2, dovezile nu sunt încă concludente astfel încât prescrierea acestor medicamente pe scară largă la diabetici normotensivi şi fără microalbuminurie nu poate fi recomandată.

După iniţierea unui tratament cu IEC sau ARA se va observa o reducere iniţială a FG care se datorează suprimării vasoconstricţiei adaptative a arteriolei eferente induse de angiotensina II şi reducerii consecutive a presiunii intraglomerulare. O scădere de 30-35% este tolerabilă şi chiar prezice un răspuns bun la tratament; o reducere mai mare trebuie să ridice suspiciunea de nefropatie ischemică (stenoză de arteră renală).

Deși efectul antiproteinuric ar putea fi mai important, datorită cumulării efectelor secundare NU se recomandă asocierea IEC cu ARA (cel puțin la paciențșii cu diabet de tip 2.

O menţiune specială necesită controlul potasiului seric la pacienţi diabetici sub IEC sau ARA. Aceştia cumulează condiţii potenţial hiperkaliemiante (acidoză tubulară renală tip 4, deficit de insulină, scăderea FG). Potasiul trebuie controlat la 3-7 zile după introducerea tratamentului şi la orice titrare de doză. Este posibil ca ARA să comporte un risc de hiperkaliemie ceva mai redus ca IEC. Atenţie la alte asocieri (spironolactona indicată pentru cardioprotecţie).

În multe cazuri ținta tensională nu va fi atinsă doar cu IEC/ARA și regim hiposodat. Se adaugă în ordine: un diuretic, care este susceptibil să le potenţeze efectele IEC/AR; blocant de Ca non-dihidropiridinic;

Reducerea proteinuriei

Pacienţii diabetici cu proteinurie sau microalbuminurie ar putea beneficia de pe urma măsurilor antiproteinurice cu scopul încetinirii progresiei bolii cronice de rinichi. Reducerea microalbuminuriei, respectiv macroalbuminuriei, trebuie considerată o ţintă în managementul pacientului diabetic cu nefropatie. Se urmăreşte o reducere a excreţiei proteice sub 500-1000 mg/zi sau de minimum 60%. Aceasta se realizează cel mai eficient prin scăderea TA şi blocarea axului renină-angiotensină-aldosteron. Nu se indică asocierea IEC/ARA deoarece riscurile depăşesc potenţialele beneficii. Se pot utiliza blocantele de canale de calciu nondihidropiridinice - diltiazem sau verapamil, ambele având efecte antiproteinurice independente de reducerea valorilor tensionale. Deşi diureticele antialdosteronice au valenţe antiproteinurice, ele sunt dificil de asociat la medicamentele menţionate anterior din cauza riscului de hiperkaliemie (vezi mai sus).

Tratamentul dislipidemiei

Dislipidemia este frecventă la pacienţii diabetici cu boală cronică de rinichi şi este un factor suplimentar de risc cardiovascular. Tratamentul acesteia re-

duce acest risc. Dislipidemia este şi un factor de progresie al insuficienţei renale; tratamentul ei ar putea contribui la încetinirea progresiei, deşi dovezile din studii intervenţionale nu sunt deocamdată suficiente.

Pacienţii diabetici cu boală cronică de rinichi şi dislipidemie trebuie trataţi conform standardelor pentru grupul de risc crescut şi anume:
- LDL-colesterolul ţintă la pacienţii diabetici cu boală cronică de rinichi stadiul KDOQI 1-4 este de < 100 mg/dl (și sub < 70 mg/dl la cei cu boli cardiovasculare);
- La pacienţii diabetici cu boală cronică de rinichi stadiul KDOQI 1-4 şi LDL colesterol peste 100 mg/dl se iniţiază tratamentul cu statine;
- ţinta pentru TG este de <150 mg/dl;
- ţinta pentru HDL colesterol este >40 mg/dl.

Statinele sunt bine tolerate şi nu necesită monitorizare particulară.

Nutriţia

Evaluarea nutriţională este obligatorie la pacienţii diabetici cu nefropatie, cu scopul de a menţine un status nutriţional adecvat dar şi de a încetini progresia bolii cronice de rinichi. Ingestia proteică la pacienţii diabetici cu boală cronică de rinichi stadiul 1-4 trebuie să fie în jur de maximum 1g/kg/zi. Limitarea aportului proteic trebuie să fie compensată prin creşterea aportului de carbohidraţi şi glucide pentru a asigura un necesar caloric adecvat. Nu există suficiente argumente pentru a recomanda reducerea mai severă a aportului proteic; aceasta este şi greu de realizat, având în vedere restricţiile asociate privind ingestia hidraţilor de carbon şi lipidelor şi poate fi riscantă deoarece statusul hipercatabolic asociat cu deficitul insulinic poate constitui un risc suplimentar pentru apariţia malnutriţiei protein-calorice.

Ținta BMI trebuie să corespundă valorilor normale pentru populaţia generală (18.5-24.9 kg/m2).

Este necesară consilierea de către dietetician la pacienţi diabetici cu BCR.

Abordarea multifactorială

Abordarea pacientului diabetic cu boală cronică de rinichi trebuie să includă o intervenţie multifactorială cu scopul de a reduce diverşi factori de risc, combaterea acestora aducând beneficii clinice aditive. Se vor lua în considerare modificări ale stilului de viaţă şi măsuri terapeutice specifice care să cuprindă:

- *Monitorizarea şi tratamentul hiperglicemiei;*
- *Control tensional optim;*
- *Monitorizare nutriţională;*
- *Renunţarea la fumat;*
- *Exerciţiu fizic;*
- *Asigurarea aderenţei la tratamentele prescrise.*

Complianţa pacientului la multiplele schimbări propuse ale stilului de

viaţă este esenţială, dar este foarte greu de realizat datorită numeroaselor intervenţii necesare. Educaţia pacientului nu este suficientă, este necesară o monitorizare continuă a îndeplinirii obiectivelor de mai sus în care se va implica întreaga echipă medicală (specialist diabetolog, nefrolog, cardiolog, medic de familie, dietetician, asistentă). Medicul specialist de medicină generală este un factor principal în demersul terapeutic amintit, el menţinând contactul cel mai strâns cu pacientul şi realizând legătura între diverşi specialişti.

Administrarea de substanţă de contrast radiologică la pacienţii diabetici se face cu precauţie deoarece au un risc substanţial mai mare decât alţi pacienţi cu boală cronică de rinichi de a dezvolta toxicitate renală secundară, risc care creşte evident odată cu severitatea afectării renale.

Rinichiul și sarcina

Sarcina normală este caracterizată prin modificări profunde în aproape fiecare sistem de organe, în scopul de a se adapta cerințelor unității fetoplacentare.

Modificările renale apărute în sarcina normală sunt:

1) anatomice:

- Creșterea în volum a rinichilor cu 1-1.5 cm
- Dilatarea ureterelor și pelvisului renal (hidroureter și hidronefroză) - predominant pe dreapta față de stânga; apare în până la 80% din femeile gravide. Aceste modificări pot fi vizualizate pe examinarea ecografică din al doilea trimestru, și pot persista până la 6 la 12 săptămâni postpartum.

2) hemodinamice:

- creșterea debitului cardiac
- scăderea rezistentei periferice
- creșterea volumului plasmatic

Aceste modificări au drept consecință vasodilatația arteriolară renală care va produce creșterea fluxului plasmatic renal și creșterea ratei de filtrare glomerulară.

3) Alte modificări fiziologice includ:

- alcaloza respiratorie cronică și hiponatremie ușoară
- reducerea absorbției fracționate a glucozei, aminoacizilor și beta-microglobulinei, ceea ce poate duce la glucozurie ușoară și aminoacidurie.
- creștere ratei de catabolism a ADH, cu risc mai crescut de a dezvolta diabet insipid gestațional.

Complicațiile renale în cursul sarcinii sunt:

1) infecțiile urinare
2) insuficiența renală acută obstetricală (prerenală, renală) sau obstructivă
3) hipertensiunea arterială

Insuficiența renală acută

Insuficiența renală acută (IRA) legată de sarcină este rară în țările dezvoltate. Incidența poate fi considerabil mai mare în țările în care îngrijirea prenatală este mai puțin disponibilă și în cazul în care sunt efectuate avorturi ilegale.

IRA precoce în timpul sarcinii (înainte de 20 săptămâni) presupune cauze precum:

- prerenale datorate hyperemesis gravidarum
- necroza tubulară acută datorată unui avort septic
- IRA secundară unei infecții bacteriene sau virale și/sau sepsis.

Cauzele de IRA tardivă în sarcină (după 20 de săptămâni) includ:

- preeclampsia cu sau fără sindrom HELLP
- purpura trombotică trombocitopenică - sindromul hemolitico-uremic (PTT-SHU)
- ficatul gras acut de sarcină
- necroza tubulară acută sau necroza acută corticală associate cu hemoragie (placenta praevia, abruption placentae, embolie cu lichid amniotic)

Adițional acestor condiții, pielonefrita acută și obstrucția de tract urinar s-au asociat cu IRA la gravidă.

Majoritatea cauzelor de IRA asociată sarcinii se pot stabili prin istoric si examenul fizic, sumar de urină și ecografie. Adesea este dificil să se facă distincția între preeclampsie cu sau fără sindrom HELLP, PTT-SHU, și ficatul gras acut de sarcină datorită suprapunerii simptomelor și anomaliilor de laborator. Un diagnostic precis se face de obicei pe baza caracteristicilor clinice, iar biopsia renală este rareori efectuată în acest context.

Tratamentul specific pentru IRA asociată sarcinii depinde de patologia de bază:
1) IRA asociată preeclampsiei este o indicație pentru naştere. Naşterea duce, în general, la recuperarea completă a funcției renale, deși albuminuria poate persista.
2) IRA asociată PTT sau SHU este tratată în primul rând cu plasmafereză.
3) IRA asociată cu ficatul gras acut de sarcină include tratamentul coagulării intravasculare diseminate (CID) și extragerea fătului.

În plus față de terapiile specifice ale tulburărilor care stau la bază, tratamentul IRA este de susținere. Dializa trebuie inițiată pe baza criteriilor uzuale pentru pacienții non-obstetricali.

Hipertensiunea de sarcină

Hipertensiunea arterială (HTA) de sarcină este caracterizată de valori ale TA sistolice (TAs) $\geq$140 sau TA diastolice (TAd) $\geq$90 mmHg sau de creșterea TA în trimestrul II de sarcină (TAs cu$\geq$30mmHg ,TAd cu $\geq$15mmHg față de TA din trimestrul I sau perioada presarcină).

Clasificarea hipertensiunii arteriale în sarcină:

1) HTA preexistentă
2) HTA gestațională fără sau cu proteinurie
3) HTA preexistentă cu HTA gestațională suprapusă cu proteinurie
4) HTA neclasificabilă antepartum

Hipertensiunea arterială preexistentă (hipertensiune arterială cronică) precede sarcina sau apare înainte de săptămâna 20 și persistă peste 12 săptămâni postpartum. Asociază sau nu proteinurie.

Hipertensiunea arterială gestațională este o formă clinică de HTA indusă de sarcină care nu este însoțită de proteinurie.

Preeclampsia este o boală multisistemică caracterizată prin HTA nou instalată la femeie anterior normotensivă asociată cu proteinurie și/sau disfuncție de organ (trombocitopenie, insuficiență renală, citoliză hepatică) care apare după săptămâna 20 de sarcină și revine la normal postpartum. Edemele apar în 60% din sarcinile normale și nu se mai includ în diagnosticul de preeclampsie. Sedimentul urinar este benign. Biopsia renală nu este indicată în această situație. Modificările histologice renale observate pe specimene obținute la autopsie constau în endotelioză glomerulară cu edem celular, pierderea fenestrațiilor și ocluzia lumenelor capilare.

Principalii factori de risc pentru preeclampsie sunt istoricul de preeclampsie, nuliparitatea, diabetul gestațional, HTA preexistentă, obezitatea, vârsta de peste 40 de ani și sarcina multiplă. În diagnosticul diferențial se iau în considerare HTA cronică, boală renală preexistentă, sindromul antifosfolipidic, PTT-SHU, ficatul gras acut de sarcină, lupus eritematos sistemic.

Aceste sarcini au risc crescut de morbiditate maternă și fetală. Complicațiile materne ale preeclampsiei sunt abruptio placentae, insuficiență renală acută, hemoragie cerebrală, CID sau edem pulmonar. Eclampsia reprezintă preeclampsia severă asociată cu convulsii generalizate tonico-clonice. Preeclampsia/eclampsia este printre principalele cauze de deces matern.

Preeclampsia suprapusă pe hipertensiune arterială cronică reprezintă agravarea HTA preexistente, după săptămâna 20 însoțită de proteinurie.

Tratamentul se recomandă în funcție de valorile TA, varsta sarcinii și prezența factorilor de risc materni și/sau fetali. Valorile țintă ale sunt TAs între 130 și 150 mmHg și TAd între 80 și 100 mmHg.

Măsurile igieno-dietetice sunt limitarea efortului și dieta normală.

Tratamentul medicamentos:

- în HTA severă (>170/110mmHg), pacienta necesită spitalizare și tratament de urgență iv cu labetalol sau hidralazină, oral cu metildopa, nifedipină sau nitroglicerină sublingual
- în HTA moderată – oral cu metildopa, labetalol, blocante de canale de calciu. La sfârșitul sarcinii se pot administra betablocante <4-6 săptămâni; se recomandă a se evita diureticele, iar inhibitorii de enzimă de conversie a angiotensinei și sartanii sunt strict interziși datorită riscului teratogen
- La femeile cu făt viabil și preeclampsie <34 săptămâni de sarcină, se recomandă glucocorticoizi antenatal pentru prevenirea morbidității neonatale
- Sulfatul de magneziu este indicat pentru prevenirea și tratamentul eclampsiei (convulsiilor)

Declanșarea nașterii se recomandă când HTA gestațională este însoțită de proteinurie, tulburări vizuale, anomalii de coagulare sau probleme fetale si reprezintă tratamentul definitiv al preeclamsiei.

Nefropatiile tubulointerstiţiale

Definiţie, terminologie, clasificare

Nefropatiile tubulointerstiţiale (NTI) reprezintă o clasă distinctă de boli renale definită prin afectarea iniţială şi preponderentă a tubilor şi a interstiţiului renal. Din punct de vedere clinic şi morfopatologic se disting două categorii de NTI: acute (NTIA) şi cronice (NTIC). Ambele categorii sunt extrem de heterogene etiologic şi ca mecanisme patogenice. Afectarea structurilor tubulointerstiţiale apare frecvent în cursul celorlalte clase de nefropatii (glomerulopatii, nefropatii vasculare) având importante implicaţii de ordin prognostic.

Morfopatologie

Principalele leziuni histopatologice elementare întâlnite în NTI sunt :

A. NTIA:

• Infiltrat inflamator şi edem interstiţial
• Tubulită (prezenţa celulelor inflamatorii in epiteliul tubular)
• Necroză focală sau difuză a epiteliului tubular
• Structuri glomerulare şi vase de regulă respectate.
• In funcţie de ponderea infiltratului inflamator, NTIA pot fi subclasificate ca nefrită interstiţială acută (NIA), caracterizată prin prezenţa marcată a infiltratului inflamator, sau necroză tubulară acută (NTA) în absenţa inflamaţiei interstiţiale. NTA reprezintă substratul lezional cel mai frecvent întâlnit în insuficienţa renală acută intrinsecă Diferenţierea dintre NIA şi NTA are importante implicaţii terapeutice (v.cap."Insuficienţa renală acută").

B. NTIC:

• Atrofie tubulară
• Fibroză interstiţială
• Infiltrat inflamator rotundonuclear
• Glomeruloscleroză, arterio- şi arterioloscleroză (în stadiile avansate).

Incidenţă

NIA: 10-15% din cazurile de insuficienţă renală acută intrinsecă
NTIC: 15-30% din cazurile de insuficiență renală cronică terminală.

Etiologie

Principalele cauze de nefropatii tubulointerstițiale

Infecții

• Renale: pielonefrite acute și cronice, leptospiroza, febre hemoragice (virusuri

Hantaan), tuberculoza
• Extrarenale: (cu NIA reactive): scarlatina, difterie, bruceloză, rubeolă, HIV, toxoplasmoză.

Agenți terapeutici/toxici

• Antibiotice: peniciline, rifampicina, cefalosporine, ciprofloxacin
• Antiinflamatoare nonsteroidiene: fenoprofen, ibuprofen
• Analgezice: fenacetină, aspirină
• Diuretice: tiazide, furosemid
• Ciclosporina
• Inhibitori de pompă de protoni: omeprazol, lansoprazol
• Metale grele: plumb, cadmiu
• Ciuperci: Cortinarius orellanus

Uropatii

• Obstructive
• Reflux vezicoureteral

Boli metabolice

• Hipercalcemia
• Hiperuricemia
• Hiperoxaluria
• Hipopotasemia
• Cistinoză

Boli imunologice

• Sindrom Sjögren
• Lupus eritematos sistemic
• Boala asociată imunoglobulinei G4 („IgG 4 - related disease")
• Crioglobulinemia
• Rejetul rinichiului transplantat

Hemopatii benigne/maligne

• Drepanocitoza
• Limfom, leucemii, mielom multiplu

Boli genetice

• Boli polichistice renale: autosomal dominantă sau recesivă
• NTI autosomal dominantă (boala chistică medulară tip 1 şi tip 2, nefropatia hiperuricemică juvenilă familială tip 2, etc.)

Diverse

• Sarcoidoza
• Nefropatia balcanică
• Nefropatia indusă de ierburi chinezesti
• Rinichiul în „burete" (boala Lenarduzzi -Cacchi -Ricci)

Idiopatice

• NIA idiopatică cu sau fără uveită.

• NIA idiopatica hipocomplementemică

Alterări funcționale renale

În cadrul nefropatiilor tubulointerstițiale apar diverse modificări funcționale renale.

1. Disfuncții tubulare proximale:
- Glicozurie normoglicemica
- Aminoacidurie
- Hiperfosfaturie
- Hiperuricozurie
- Acidoză renală tubulară proximală (tip II)
- Pierdere urinara de sodiu și potasiu.

2. Disfuncții tubulare distale:
- Hipostenurie, poliurie
- Acidoză renală tubulară distală (tip I)
- Acidoză renală tubulară hiperkaliemică (tip IV)
- Pierdere urinară de sodiu.

3. Disfuncții medulare și papilare:
- Hipostenurie, poliurie
- Pierdere urinară de sodiu

4. Reducerea filtrării glomerulare:
- Insuficiență renală acută, în NTIA
- Insuficiență renală cronică, în NTIC avansate.

Examenul de urină

1. Proteinuria de tip tubular

- compoziție: preponderent proteine cu GM cuprinsă între 9-50 kDa: beta2 microglobulina, proteina de legare a retinolului, alpha1 microglobulina, proteina1, lizozim
- cantitate: de regulă sub 1 g/24h
- mecanism de producere: diminuarea reabsorbției tubulare proximale a proteinelor cu GM mică, filtrate liber la nivel glomerular.
- modalități de evaluare:
    - Cantitative: dozare globală (tehnica biuretului), determinarea unor componente (beta2-microglobulina, proteina de legare a retinolului)
    - Calitative: electroforeza în gel de poliacrilamidă cu detergent dodecilsulfat de sodiu.

2. Proteinuria de tip glomerular
- caractere: preponderența proteinelor cu GM mai mare de 50 kDa: albumină, transferină, IgG
- cantitate: frecvent peste 2 g/24h
- mecanism de producere: lezarea capilarelor glomerulare
- incidență: NIA la antiinflamatoare nonsteroidiene, NTIC cu afectare glomerulară

3. Enzimuria
- valoare diagnostică relativ redusă (creșteri și în alte tipuri de nefropatii: glomerulare, nefroangioscleroză, etc.)

4. Sedimentul urinar
- leucocituria: este frecventă în NTIC, poate fi fals negativă la pH urinar ridicat și/sau osmolaritate urinară redusă
- hematuria: de regulă microscopică
- eozinofiluria:
    • Incidență maximă: în NIA la antibiotice din grupa beta-lactaminelor
    • Specificitate redusă (apare și în unele GN)
    • Metode de evaluare: colorarea sedimentului urinar cu tehnicile Wright, Hansel sau May-Grűnwald-Giemsa
- cilindruria: cilindri leucocitari, granuloși.

Nefrite interstițiale acute

Nefrite interstițiale induse medicamentos sunt produse cel mai frecvent de agenți antimicrobieni (beta-lactamine, sulfonamide, fluorochinolone și rifampicină), antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), îndeosebi fenoprofen și inhibitorii de ciclooxigenază-2. Manifestările renale apar la circa 3 săptămâni de la inițierea terapiei și se caracterizează prin scăderea RFG și proteinurie sub 1g/24h. În cazul NIA indusă de AINS proteinuria este adesea de rang nefrotic.

Manifestările extrarenale constau din simptome de hipersensibilitate: febră uşoară, rash maculopapular, artralgii uşoare, eozinofilie. Alteori se poate constata hemoliza, hepatita sau creșterea IgE serice.

Ca și tratament, pe lângă sistarea administrării agentului cauzator s-a evidențiat că recuperarea funcției renale este accelerată de administrarea unei cure scurte de prednison.

Nefrita interstițială acută secundară bolilor infecțioase. Agenții infecțioși pot determina inflamația parenchimului renal în mod direct (pielonefrita acută- v.cap „Infecţia urinară şi pielonefritele”, leptospiroza- v.cap.”Insuficienţa renală acută”) sau produc NIA mediată imunologic, în absența invaziei directe.

Nefrite interstițiale acute asociate bolilor sistemice pot să apară la pacienți cu sarcoidoză consecutiv hipercalcemiei și hipercalciuriei secundare sau ca urmare a dezvoltării de granuloame interstițiale.

În sindromul Sjögren leziunile și disfuncțiile tubulare sunt cel mai adesea cronice, NIA apare rar. În lupusul eritematos sistemic NIA semnificativă clinic apare foarte rar în absența leziunilor glomerulare.

În toate aceste situații sunt prezente de obicei manifestări extrarenale caracteristice bolii de bază, iar tratamentul NIA are la bază administrarea de glucocorticoizi.

Aceste boli sistemice pot determina de asemenea apariția NTIC cu formare de granuloame în cazul sarcoidozei și cu depuneri imune de-a lungul membranei bazale tubulare în cazul sindromului Sjögren și a lupusului eritematos sistemic.

Boala asociată cu IgG4 este o afecţiune sistemică fibro-inflamatorie rară recent descrisă. Poate interesa orice organ sau ţesut (pancreas, glande salivare, orbită, retroperitoneu).La nivel renal se poate manifesta ca NIA sau NTIC; rareori sunt prezente leziuni glomerulare de tipul glomerulopatiei membranare izolate sau asociate cu leziuni de NTI. Diagnosticul se bazează pe nivel seric crescut de IgG4, infiltrate tisulare cu plasmocite producătoare de IgG4, fibroză în „spiţe de roată". Corticoterapia este de elecţie.

Nefrita interstițială acută idiopatică poate să apară izolat în cazuri rare sau asociată cu uveita anterioară în cadrul sindromului TINU („tubulointerstitial nephritis and uveitis"). Sindromul este mai frecvent observat la femei la pubertate, debutul fiind cu dureri oculare și tulburări vizuale sau de tip pseudoviral (febră, astenie, mialgii). Scăderea RFG este variabilă, de la moderată până la severă. Tratamentul constă în administrarea de glucocorticoizi topic pentru afectarea oculară și sistemic.

Nefrita interstitială acută idiopatică hipocomplementemică este foate rară (sub 20 cazuri publicate) şi are ca particularităţi hipocomplementemia în absenţa altor cauze (lupus, crioglobulinemie, GN postinfectioasă) şi prezenţa masivă a complexelor imune la nivelul membranei bazale tubulare evidenţiată la imunofluorescenţă şi microscopie electronică. Tratamentul constă in corticosteroizi şi imunosupresoare.

Nefropatii tubulointerstițiale cronice

Nefropatia analgezică apare în urma abuzului cronic de analgezice compuse (aspirină +fenacetină, acetaminofen sau salicilamidă +cafeină sau codeină). Riscul crește după depășirea a 2-3 kg analgezice compuse pe parcursul mai multor ani.

Leziunile renale sunt reprezentate de: necroza papilară, rinichi mici cu contur boselat și se datorează ischemiei și toxicității directe produse de analgezice.

Tratamentul este cel al insuficienței renale cronice asociat intreruperii analgezicelor. Prognosticul depinde de gradul insuficienței renale la prezentare și oprirea administrării analgezicelor.

Nefropatia indusă de acidul aristolochic a fost observată la pacienți care au utilizat ierburi chinezești în cadrul unor cure de slăbire. Componenta incriminată este Aristolochia fangchi care cauzează afectare tubulointerstițială și atipii uroteliale la animalele de experiență. Pe lângă fibroza interstițială extensivă, există risc crescut de carcinom al tractului urinar cu celule tranziționale.

Tratamentul este cel al insuficienței renale cronice, iar la pacienții cu necesar de terapie de substituție a funcției renale se recomandă nefrectomia bilaterală datorită riscului crescut de a dezvolta neoplazii.

Nefropatia indusă de litiu. Agentul este utilizat în tratamentul unor afecțiuni psihiatrice. Complicațiile posibile sunt: diabetul insipid nefrogen, intoxicația acută cu litiu și nefrotoxicitatea cronică a acestuia. Mecanismul nefrotoxicității cronice nu este elucidat. Manifestările clinice constau din poliurie și polidipsie. Asociat se constată reducerea RFG și proteinurie. Astfel, se recomandă monitorizarea RFG, a diurezei și a nivelului litiului seric.

Tratamentul constă în reducerea dozei de litiu și administrarea de amilorid (diuretic economisitor de potasiu) care pe lângă reducerea diurezei blochează preluarea litiului prin canalele de sodiu din ductul colector.

Nefropatia indusă de ciclosporină și tacrolimus. Agenții sunt utilizați în cadrul imunosupresiei post-transplant sau în tratamentul altor afecțiuni cu patogeneză imună. Au efect vasoconstrictor puternic și toxicitate directă asupra celulelor tubulare. Astfel, pentru ajustarea dozelor este necesară monitorizarea nivelurilor serice a ciclosporinei. Administrarea concomitentă de IECA, ARB sau blocanti ai canalelor de calciu au efect benefic prin vasodilatarea arteriolei eferente.

Nefropatii tubulointerstițiale cronice secundare afecțiunilor metabolice.

Nefropatia urică cronică. Studii experimentale au evidențiat că hiperuricemia cronică și uricozuria sunt implicate în inițierea și progresia NTIC prin depunerea de cristale de urat de sodiu în tubii renali precum și prin acțiunea directă a acidului uric de activare a sistemului renină-angiotensină, stimulare a COX-2 și inhibare a sintezei locale de oxid nitric. Consecința acestor acțiuni este

fibroza tubulointerstițială și glomeruloscleroza. Tratamentul are la bază agenți care reduc nivelul acidului uric seric, respectiv inhibitorii de xantin-oxidază (alopurinol).

Hiperuricemia extremă cauzează nefropatia urică acută și insuficiență renală acută (sindromul de liză tumorală). Pentru prevenția acesteia, dar și după declanșare se recomandă administrarea de urat-oxidază recombinată.

Nefropatia hipokaliemică se caracterizează prin: vacuolizarea tubilor proximali, fibroză interstițială, atrofie tubulară și insuficiență renală progresivă.

Nefropatia hipercalcemică cronică se caracterizează prin nefrocalcinoză (semn de hipercalcemie cronică), necroza celulelor tubulare și obstrucție intratubulară.

Hipercalcemia acută severă se manifestă prin poliurie și deshidratare, mergând până la insuficiență renală acută.

Nefropatii tubulointerstițiale cronice asociate expunerii la metale grele.

Plumb: toxixitatea cronică a plumbului se datorează fie intoxicatiilor acute intermitente (manifestări: dureri abdominale colicative, encefalopatie, anemie hemolitică, neuropatie periferică, disfuncții tubulare proximale), fie expunerii cronice la niveluri scăzute. Manifestările caracteristice sunt: disfuncția tubulară proximală, hiperuricemie și artrita gutoasă („guta saturnină") și hipertensiune arterială. Diagnosticul se bazează pe istoricul de expunere, prezența disfuncțiilor tubulare și determinarea plumburiei. Tratamentul constă în oprirea expunerii și administrare de chelatori de plumb.

Cadmiu: este utilizat în industria sticlei, aliaje metalice și echipamente electrice. Se acumulează în tubii proximali și conduce la hipercalciurie și litiază renală.

Nefrita de iradiere. Incidența a scăzut semnificativ în ultimii ani, odată cu modificarea protocoalelor de radioterapie. Expunerea directă a rinichilor la o doză de 20-30 de Gy pe parcursul a 5 săptămâni sau mai puțin va produce nefrita de iradiere. Radiațiile ionizante determină edemațierea celulelor endoteliale și ocluzie vasculară.

Nefropatia endemică balcanică a fost observată într-o regiune geografică bine delimitată (Albania, Bosnia, Croația, Serbia, Macedonia, România și Bulgaria). Nefropatia apare la localnici și la emigranți care au trăit în aceste regiuni cel puțin 15-20 de ani. Etiologia este în continuare neelucidată. Se presupune că mecanismul patogenetic cuprinde predispoziția genetică și expunerea la un agent necunoscut din zonele endemice.

Afecțiunea se manifestă în mod tipic în decada 4-5 prin: proteinurie tubu-

lară ușoară, sediment urinar inactiv, disfuncții tubulare și progresie lentă a insuficienței renale. Anemia de cauză renală apare precoce și este disproporționată față de stadiul insuficienței renale. Tratamentul este nespecific, suportiv.

Nefropatia tubulointerstiţială autosomal dominantă (NTIAD)

Acest termen recent introdus regrupează mai multe subentităţi ce au la origine mutaţii ale unor gene (UMOD, MUC1, REN, HNF1B) cu expresie în celulele tubulare (uromodulina, mucina 1, renina, respectiv, factorul nuclear hepatocitar 1β). Clasic, denumirea afecţiunilor generate de mutaţiile acestor gene erau: boala chistică medulară tip 2, boala chistică medulară tip 1, nefropatia hiperuricemică juvenilă familială tip 2, respectiv , sindromul chiste renale-diabet. Manifestările clinice şi leziunile renale fiind asemănătoare în toate aceste afecţiuni, este recomandabil ca diferenţierea să se facă pe baza mutaţiilor, iar terminologia propusă include denunirea generală + gena afectată: NTIAD-UMOD, NTIAD-MUC1, NTIAD-REN, respectiv, NTIAD-HNF1B.

Infecțiile urinare și pielonefritele

Definiție, terminologie, clasificare, incidență

Infecţia urinară (IU): se defineşte prin popularea cu microorganisme a urinii conţinute în tractul urinar şi a ţesuturilor acestuia, cu extindere variabilă, de la trigonul vezical până la parenchimul renal. Uretritele, orhiepididimitele şi prostatitele au o etiopatogeneză distinctă şi nu fac obiectul expunerii de faţă. Microorganismele implicate în producerea IU sunt reprezentate, în marea majoritate a cazurilor, de bacterii nespecifice (nu realizează leziuni caracteristice unei anumite specii bacteriene). Ocazional, IU sunt produse de M. tuberculosis, fungi, virusuri; în aceste situaţii în diagnosticul IU se menţionează agentul patogen specific implicat (de ex., IU cu Candida albicans). Utilizarea termenului de „ infecţie urinară” fără precizarea agentului infecţios cauzator presupune implicarea bacteriilor nespecifice.

Bacteriuria semnificativă : ≥ 100.000 bacterii/ml urină; demonstrarea bacteriuriei semnificative reprezintă criteriul diagnostic esenţial pentru existenţa IU.

Pielonefrita, acută sau cronică: rezultatul infecției bacteriene nespecifice a căilor urinare înalte și a parenchimului renal.

Infecția urinară recurentă (recidivantă): infecția urinară reapărută după tratament antibiotic.

Clasificarea infecțiilor urinare se face după diverse criterii:

• Evoluție: IU acute sau cronice.

• Localizare: IU joase (cistite) sau înalte (pielonefrite).
• Prezența sau absența simptomatologiei: IU simptomatice sau asimptomatice.
• Circumstanțele instalării: IU spontane (dobândite în comunitate) sau IU provocate (nosocomiale, asociate cateterizării sau instrumentării căilor urinare).
• Prezenţa sau absenţa unor factori agravanţi: IU complicate (factori agravanţi prezenţi) sau necomplicate.

Factori agravanţi ai IU sunt factori în prezenţa cărora eradicarea IU se face cu dificultate crescută:

• Anomalii morfofuncţionale ale tractului urinar:
  - reflux vezicoureteral
  - obstrucţie anatomică sau funcţională
  - caterizări, derivaţii urinare (nefrostomie)
  - insuficienţa renală
  - rinichiul transplantat
• Sarcină
• Diabet zaharat
• Imunodepresie
• Bacterii multirezistente la antibiotice

Incidența infecțiilor urinare

Infecția urinară simptomatică:
• Mai frecventă la fete decât la băieți
• Incidența crește brusc la femei după începerea activității sexuale
• Este rară la bărbații sub 50 de ani.

Infecția urinară asimptomatică:
• Frecventă la vârstnici de ambele sexe.

Etiologia infecțiilor urinare

IU necomplicate sunt produse, în ordinea frecvenței de:
• Escherichia coli (80%)
• Staphylococcus saprophyticus (10-15%)
• Proteus mirabilis, Klebsiella (2-5%)
• Enterobacter, Serratia sau Pseudomonas (rareori).

IU complicate au un spectru etiologic mult mai larg:
• Bacterii Gram negative: E.coli, Proteus, Providencia, Serratia, Klebsiella, Pseudomonas.
• Bacterii Gram pozitive: Streptococcus fecalis (enterococ), Staphylococcus aureus.
• Infecțiile tractului urinar produse de fungi (Candida), au o incidență crescândă la pacienții cateterizați vezical, diabetici sau imunodeprimați.

Patogeneza infecțiilor urinare

A. Penetrarea bacteriilor în tractul urinar se produce în majoritatea cazurilor, pe cale ascendentă; mai rar, penetrarea se face pe cale descendentă (hematogenă).

Calea ascendentă

• Bacteriile patogene pătrund prin uretră în vezică, și de aici, pe traiectul ureterelor, în căile urinare înalte și în parenchimul renal;
• Originea bacteriilor: flora enterală;
• Etape premergătoare inoculării vezicii: contaminarea vestibulului vaginal, a tegumentelor periuretrale și a uretrei distale;
• Contaminarea cu floră enterală a tegumentelor periuretrale este favorizată de antibiotice și unele metode contraceptive (difragme, spermicide); la femeile aflate la menopauză, modificările involutive ale mucoasei vaginale favorizează, de asemenea, dezvoltarea florei enterale;
• Contaminarea vezicii urinare este dependentă, pe de-o parte, de interacțiunea dintre virulența bacteriană și mărimea inoculării, și de mecanismele fiziologice de apărare ale gazdei, de cealaltă parte (efectul de spălare și îndepărtare a germenilor prin micțiune, concentrația ridicată a ureei urinare, osmolaritatea urinară ridicată, proprietățile antibacteriene ale secrețiilor prostatice etc.).

Calea descendentă

• Este operantă îndeosebi la pacienți debilitați: boli cronice, imunodeprimați;
• Originea bacteriilor: focare de infecție situate la distanță (cutanate, osoase, etc.);
• Staphylococcus aureus este agentul bacterian mai frecvent implicat.

B. Factori favorizanți ai infecțiilor urinare sunt factori care cresc incidenţa IU; unii dintre aceşti factori (marcaţi cu *) au însă şi rol agravant.
• Sexul și activitatea sexuală
- la femei, apariţia foarte frecventă a IU necomplicate, este explicată de unele particularități ale uretrei: vecinătatea cu orificiul anal, traiectul scurt, masajul uretrei din timpul actului sexual, favorizează penetrarea germenilor în vezică;
- la bărbați, prostatitele și hipertrofia prostatică favorizează IU.
• Sarcina*
- incidenţa IU la gravide este mai ridicată, atingând 2-8% din cazuri, în funcție de statusul social; 20-30% din pacientele cu IU asimptomatice dezvoltă ulterior PNA;
- IU în cursul sarcinii este favorizată de:
  - hipotonia căilor urinare,
  - hipoperistaltismul ureteral,
  - refluxul vezicoureteral tranzitor asociat sarcinii.
• Refluxul vezicoureteral*

- este definit prin deplasarea retrogradă a urinii din vezică în ureter sau bazinet;
- se produce în timpul micțiunii sau în condițiile creșterii presiunii intravezicale;
- la copii se produce prin anomalii primare ale joncțiunii ureterovezicale, IU supraadăugată fiind adesea elementul revelator pentru diagnostic;
- prin antrenarea bacteriilor din vezică spre căile urinare înalte, refluxul vezicoureteral favorizează apariția pielonefritelor.

• Obstrucția tractului urinar*
- orice obstacol în evacuarea urinii (tumoră, strictură, calcul, hipertrofie prostatică) poate să determine apariția hidronefrozei și creșterea importantă a incidenței IU;
- evoluția IU în prezența obstrucției este, de regulă, mult mai severă.

• Vezica neurogenă*
- afectarea inervației vezicii urinare (traumatisme sau compresiuni medulare, scleroză multiplă, diabet zaharat) antrenează tulburări micționale, necesitând cateterizare;
- imobilizarea prelungită, adesea prezentă la acești pacienți, determină mobilizarea excesivă de calciu din oase, hipercalciurie și litiază renală cu uropatii obstructive.

• Cateterizarea tractului urinar*
- 10-15% dintre pacienții cateterizați vezical dezvoltă bacteriurie;
- IU asociate cateterizării tractului urinar reprezintă 40% din totalul infecțiilor nozocomiale; ele constituie principala cauză de bacteriemie cu germeni Gram negativi, la bolnavii spitalizați;
- factorii de risc pentru apariția IU asociate cateterizării sunt sexul feminin, perioada lungă de cateterizare, boala de bază severă, îngrijirea inadecvată a cateterului;
- propagarea bacteriilor spre vezica urinară se poate face endoluminal (prin migrarea lor de-a lungul coloanei de urină) sau periuretral (de-a lungul suprafeței externe a cateterului);
- eradicarea IU asociate cateterizării tractului urinar, în condițiile menținerii cateterului, este dificilă, adesea imposibilă pentru că:
  - majoritatea tulpinilor infectante sunt rezistente la numeroase antibiotice;
  - accesibilitatea antibioticelor la agenții bacterieni infectanți este limitată;
  - bacteriile aderă la suprafața cateterelor urinare și inițiază formarea unui biofilm, compus din bacterii, glicocalix bacterian, proteina Tamm-Horsfall și săruri urinare (carbonat de calciu, fosfați amoniaco-magnezieni).

• Virulența bacteriană

Tulpinile de E.coli întâlnite în IU necomplicate aparțin unui număr restrâns de serogrupuri (definite prin antigenele O, K sau H), posedând unele proprietăți uropatogene:
- producere de hemolizină;

- prezență de pili (fimbrii) – structuri prin care bacteriile aderă la receptori specifici, situați pe uroepiteliu (ex. pili de tip P);
- prezența de aerobactin – structură implicată în preluarea fierului, cu facilitarea consecutivă a multiplicării bacteriene;
- rezistența la acțiunea bactericidă a serului uman;
- aceiași factori de virulență bacteriană sunt prezenți și la alte specii implicate în producerea IU necomplicate, sugerând rolul determinant al acestor factori în inducerea IU la pacienți cu tract urinar normal;

Cele mai multe bacterii întâlnite în IU complicate, nu posedă proprietățile uropatogene caracteristice speciilor ce produc IU necomplicate; apariția IU complicate este condiționată îndeosebi de factorii favorizanți aparținând organismului gazdă.

• Factori genetici
- numărul și tipul receptorilor uroteliului la care bacteriile pot să adere este determinat genetic; antigenele de grup sanguin P, prezente pe eritrocite și uroepiteliu, funcționează ca receptori pentru pilii de tip P ai tulpinilor uropatogene de E.coli;
- indivizii P negativi sunt mai puțin susceptibili la IU.
• Boli generale* -diabet zaharat, imunodepresie.

Diagnosticul infecțiilor urinare

Criterii clinice

• Cistita acută tipică se manifestă prin disurie, polakiurie, tenesme vezicale, durere hipogastrică;
• PNA, caracteristic, se prezintă cu dureri lombare, frisoane, febră, grețuri, vărsături asociate sau nu cu manifestări de cistită;
• Corelația dintre manifestările clinice și prezența sau localizarea IU este inconstantă;
• Adesea, pacienții cu IU joase și, uneori, cei ci IU înalte, sunt asimptomatici;
• Jumătate dintre pacienții cu IU și simpomatologie de cistită au IU înaltă.

Criterii de laborator

A.Urocultura

Examenul bacteriologic al urinii constituie investigația esențială în diagnosticul IU. Urocultura completă include: identificarea germenilor, determinarea bacteriuriei cantitative și a antibiogramei. Cel mai frecvent, recoltarea urinii se face prin metoda jetului mijlociu;
- de regulă, bacteriuria ≥100.000 germeni/ml urină este considerată semnificativă, indicând prezența IU;
- la pacienții simptomatici, cu leucociturie patologică, o bacteriurie <100.000 germeni/ml poate să semnifice existența IU;
- la pacienți asimptomatici, pentru afirmarea prezenței IU sunt necesare mini-

mum două uroculturi succesive, indicând ≥100.000 germeni/ml, din aceeași specie bacteriană;
- uroculturile prelevate prin cateterizarea vezicii urinare sunt semnificative de la minimum 100 germeni/ml;
- în eșantioanele de urină recoltate prin puncție suprapubiană a vezicii urinare, orice număr de germeni este patologic.

B.Examenul de urină
• Leucocituria – la pacienții simptomatici este un indicator foarte sensibil al prezenței IU; absența sa pune în discuție veridicitatea diagnosticului.
Metode de estimare:
- determinarea în camera de numărare microscopică;
- testul esterazei leucocitare (bandelete „dipstick”).
• Evaluarea microscopică a bacteriuriei
- tehnică: colorația Gram pe urină necentrifugată;
- valoare diagnostică: confirmarea rapidă a diagnosticului IU, rezultate fals negative la bacteriurii de sub 100.000 germeni/ml.

C.Teste de localizare a infecțiilor urinare
- examinarea sedimentului urinar pentru prezența cilindrilor leucocitari (prezenți inconstant în IU înalte, absenți în IU joase);
- determinarea anticorpilor circulanți împotriva antigenului O al bacteriilor infectante (test pozitiv în IU înalte);
- hipostenurie tranzitorie în IU înate;
- cateterism ureteral bilateral;
- tehnica spălării vezicii urinare (Fairley);
- tehnica ACB (antibody coated bacteria): în IU înalte bacteriile din urină sunt inconstant acoperite cu anticorpi, evidențiabili prin imunofluorescență directă;
- determinarea proteinei C reactive serice (crescută în IU înalte).

Pielonefrita acută

Definiție, terminologie

Pielonefrita acută (PNA) este caracterizată prin inflamația supurativă a căilor urinare înalte și a interstițiului renal, consecutivă infecției bacteriene nespecifice.

Pionefrita: termen sinonim cu abcesul renal; poate să survină ca o complicație în evoluția unei pielonefrite acute.

Pionefroza: inflamaţia supurativă distructivă a parenchimului renal, dea-

supra unui obstacol; termenul de pionefroză poate fi utilizat ca sinonim cu cel de pielonefrită acută obstructivă; pionefroza de regulă impune extirparea rinichiului afectat.

Clasificare

• după calea de pătrundere a bacteriilor: ascendente (în majoritatea cazurilor) sau descendente (hematogene);

• după prezența sau absența obstrucției tractului urinar: obstructive sau neobstructive;

• după starea morfofuncțională anterioară a tractului urinar: necomplicate (survenind la pacienți cu tract urinar indemn) sau complicate.

Morfopatologie

Macroscopic, leziunile inflamatorii supurative au în mod caracteristic o distribuție focală; zonele interesate au formă triunghiulară, în „pană", cu baza în corticală și vârful în medulară, sunt net delimitate de parenchimul neafectat din jur.

Histologic, în focarele de inflamație se constată infiltrate cu polimorfonucleare neutrofile și edem în interstițiu, acumulare de leucocite în tubi; glomerulii sunt, de regulă respectați.

• În PNA obstructivă, leziunile supurative tind să conflueze, apar microabcese corticale, rinichiul este mărit de volum.

Manifestări clinice

Severitatea manifestărilor clinice este foarte variabilă, de la forme ușoare, paucisimptomatice, la forme grave, septicemice.

• În PNA necomplicate, debutul este brusc, cu durere lombară, de regulă unilaterală, frisoane, transpirații, grețuri, uneori vărsături; se pot asocia simptome de cistită: disurie, polakiurie, tenesme vezicale; examenul fizic: sensibilitatea lojei renale, manevra Giordano pozitivă, febră, tahicardie, hipotensiune arterială (în formele severe evoluând cu șoc infecțios).

• In PNA complicate, tabloul clinic este asemănător cu cel din PNA necomplicate; se disting de acestea din urmă prin răspunsul mai puțin prompt la antibiotice și tendința de a recidiva după tratament.

Examinări de laborator

• Examenul de urină: leucociturie (constant), cilindri leucocitari (în 20- 40 % din cazuri);

• Urocultura: bacteriurie ≥100.000 germeni/ml, în 80% din cazuri;

• Hemoculturi pozitive în 20% din cazuri;

• Modificări sanguine: leucocitoză cu neutrofilie, accelerarea vitezei de sedimen-

tare a hematiilor, creşterea proteinei C reactive;
• Modificări funcționale renale: hipostenurie tranzitorie, retenție azotată de tipul insuficienței renale acute (în formele grave septicemice, care evoluează cu șoc infecțios).

Examinări imagistice

Contribuția examinărilor imagistice este importantă, îndeosebi în situațiile în care diagnosticul de PNA este incert, afecțiunea are caractere de gravitate deosebită, evoluția clinică nu este satisfăcătoare sau apar recidive. Aportul acestor examinări poate fi sistematizat astfel:
- confirmarea diagnosticului de PNA și evaluarea extinderii leziunilor;
- relevarea unor condiții favorizante sau agravante
- diagnosticul complicațiilor.

Ecografia reprezintă o examinare de prim nivel în PNA, vizând definirea situației anatomice a rinichilor și a căilor urinare, în particular pentru precizarea prezenţei / absenţei obstrucţiei tractului urinar. Sub acest aspect, investigarea ecografică s-a substituit examinării urografice. Ecografia are limite în diagnosticul și aprecierea extinderii procesului inflamator renal și în recunoașterea complicațiilor bolii. Pot fi evidenţiate următoarele aspecte:
• PNA obstructivă: recunoașterea obstrucției tractului urinar și, eventual, identificarea cauzei acesteia; rinichiul apare mărit, cu ecogenitate normală sau scăzută;
• PNA neobstructivă: aspecte normale (cel mai frecvent), sau îngroșarea focală, hipoecogenă a parenchimului;
• Abcesul renal: zonă hipo- sau anecogenă, cu contur relativ net față de parenchimul înconjurător;
• Supurația perirenală este de obicei demonstrabilă.
Radiografia renală simplă poate avea uneori contribuţii diagnostice:
• Calculi radioopaci;
• Anomalii anatomice (ex. rinichi în potcoavă);
• Colecții aeriene în rinichi sau căile excretorii (PNA emfizematoasă).

Urografia este utilizată mai puţin în ultimii ani ca urmare a accesibilităţii crescute la examinarea computer tomografică (CT). Modificările urografice principale în PNA sunt:
• In PNA necomplicată: uneori mărirea rinichilor sau reducerea intensității nefrogramei, fără modificări urografice în majoritatea cazurilor;
• In PNA complicate: vizualizarea factorilor agravanţi anatomici (calculi, hidronefroză, etc.);
• Complicațiile PNA: metoda de elecție în diagnosticul necrozei papilare; abcesul renal sau extensia perirenală a procesului inflamator nu realizează, de regulă, imagini urografice concludente.

Urografia computer tomografică (Uro CT) este explorarea radiologică

care furnizează, actualmente, cele mai utile informații diagnostice. Metoda este, în ansamblu net superioară ecografiei sau urografiei, iar modificările demonstrabile sunt de obicei patognomonice;
• Examinarea se face înainte și după administrarea substanței de contrast, inclusiv în faza de excreţie a substanţei de contrast.
• Aport diagnostic:
- la examinarea fără substanță de contrast se pot evidenția: calculi, modificări de dimensiuni și morfologie renală, zone hipodense în parenchim, cu semnificația unor leziuni inflamatorii, afectarea țesuturilor perirenale (colecții);
- la examinarea cu substanță de contrast, porțiunile din parenchim afectate apar ca zone hipodense, omogene sau striate, extinse de la corticală pâna la sinusul renal;
- abcesul renal se diferențiază net de zonele inflamatorii;
- este posibilă localizarea exactă a abcesului renal sau perirenal, permițând drenarea percutană;
- examinări seriate la bolnavii cu PNA au demonstrat că evoluția bolii se caracterizează prin constituirea de leziuni cicatriceale, mult mai frecvent decât se aprecia în trecut pe baza studiilor urografice.

Rezonanța magnetică

Metoda a fost aplicată pe scară restrânsă la pacienții cu PNA. Extinderea abcesul perirenal poate fi evaluat mai precis comparativ cu imaginile oferite de uro CT, metoda poate fi aplicată şi la gravide.

Scintigrafia renală

• Scintigrafia corticală cu 99mTc-dimercaptosuccinat (DMSA), sau 99mTc-glucoheptonat (GHA), reprezintă modalitatea electivă de explorare. Aspectul patologic cel mai frecvent întâlnit în PNA constă din prezența unor focare hipocaptante, unice sau multiple. Spre deosebire de PNC, volumul renal este păstrat.
• Scintigrafia cu 67Ga-citrat se bazează pe proprietatea radiofarmaceuticului de a se localiza electiv în zonele de inflamație. Imaginea patologică observată în PNA constă în captarea renală focală și asimetrică.

Criterii de selectare a examinărilor imagistice

• În formele ușoare de PNA sau cu răspuns prompt la tratament, nu este necesară explorarea radiologică aprofundată;
- ecografia este suficientă pentru excluderea hidronefrozei și a altor numeroase anomalii ale tractului urinar;
- scintigrafia corticală poate fi necesară pentru confirmarea existenței leziunilor parenchimatoase renale;
- uro CT este indicată în situațiile în care ecografia nu este concludentă în privinţa existenţei unor uropatii;

• În formele severe sau rezistente la tratament uro CT este metoda cea mai utilă pentru confirmarea diagnosticului, evidenţierea uropatiilor, evaluarea extinderii leziunilor și recunoașterea eventualelor complicații.

Diagnostic diferențial

• Durerea lombară asociată PNA poate să creeze probleme de diagnostic diferențial cu numeroase afecțiuni supra- sau subdiafragmatice: pneumonie, apendicită acută, perforație de organ intraabdominal etc.
• PNA la femei tinere trebuie diferențiată de: afecțiuni inflamatorii pelvine, sarcina ectopică, chistul ovarian complicat.
• PNA severă, evoluând cu septicemie (urosepsis), trebuie diferențiată de septicemiile cu altă poartă de intrare; cateterizarea sau instrumentarea recentă a tractului urinar, leucocituria și bacteriuria, pledează pentru septicemia de origine renourinară; diverse explorări imagistice contribuie decisiv la stabilirea diagnosticului corect.

Complicații

1. Necroza papilară
- este mai frecventă la diabetici, de regulă cu tablou clinic de PNA severă
- patogeneză: modificările microangiopatice asociate diabetului zaharat, prezente la nivelul medularei interne, combinate cu inflamația acută supurativă, antrenează necroza ischemică a papilelor renale
- manifestări: hematurie macroscopică, colică renală, eliminarea de fragmente tisulare (papile) în urină;
- urografia, uro CT: formațiune radiotransparentă situată într-o zonă caliceală (aspect „în inel”).

2. Abcesul renal sau perirenal
- circumstanțe de apariție (etiologie): PNA ascendente (enterobacterii) sau descendente (stafilococ);
- factori de risc: diabetul zaharat, litiaza renourinară;
- manifestări: PNA cu persistența durerii lombare și a febrei, sub tratament antibiotic adecvat;
- diagnostic: ecografie, scintigrafie cu 67Ga-citrat, uro CT.

Prognostic

PNA necomplicate
• Răspund la antibiotice, în peste 90% din cazuri; lipsa de răspuns sugerează rezistența la antibiotice a tulpinii bacteriene, prezența unor factori obstructivi sau apariția complicațiilor;
• În general, se vindecă fără sechele semnificative; examinări seriate prin uro CT au demonstrat totuși posibilitatea constituirii de leziuni cicatriceale parenchima-

toase, consecutive episoadelor de PNA.
PNA complicate
• Recidivează adesea, daca anomaliile anatomice sau funcționale ale tractului urinar nu sunt corectate; infecția urinară nu poate fi eradicată la pacienții cu litiază renourinară, atât timp cât calculii nu sunt îndepartați;
• Pacienții cu catetere permanente continuă să dezvolte episoade de infecție urinară, cu toată terapia aplicată pentru fiecare episod; infecțiile determinate de Pseudomonas sau Enterococ au în mod deosebit caracter recidivant.

Pielonefrita cronică

Definiție, terminologie

Pielonefrita cronică (PNC) este definită prin inflamația cronică a parenchimului renal și a căilor urinare înalte, rezultată în urma infecției bacteriene nespecifice persistente sau recurente. Survine de regulă la pacienți cu diverse afecțiuni ale tractului urinar: reflux vezicoureteral (PNC nonobstructivă) sau obstrucție (PNC obstructivă); ocazional, PNC poate să se constituie în absența oricărei anomalii a căilor urinare, după episoade de pielonefrită acută necomplicată.

Incidență: 11-22% din cazurile de uremie terminală.

Morfopatologie

Leziunile atribuite pielonefritei cronice sunt adesea intricate cu cele produse de refluxul vezicoureteral (nefropatia de reflux) sau obstrucția tractului urinar (nefropatia obstructivă).

Modificările cele mai importante ca semnificație diagnostică sunt vizibile macroscopic:
- zone de parenchim cu aspect atrofic, cicatricial, alternează cu porțiuni normale sau hipertrofice; focarele cicatriciale se dispun preferențial la polii renali;
- țesututrile afectate se delimitează net de cele normale;
- cei doi rinichi sunt asimetric reduși de volum;
- calicele corespunzătoare cicatricilor parenchimatoase corticomedulare apar dilatate și deformate, prin retracția papilelor;
- sistemul pielocaliceal este dilatat, cu pereții îngroșați.

Modificările histologice în focarele lezionale realizează tabloul unei nefropatii tubulointerstițiale cronice:
- infiltrat inflamator interstițial pleomorf: limfocite, plasmocite, macrofage; pot fi prezente neutrofile, uneori preponderente numeric, în focarele cu inflamație activă;
- fibroză interstițială, tubi dilatați sau atrofici, cu aspect de „pseudotiroidizare”
- glomeruli normali, hipertrofici, cu fibroză pericapsulară sau cu scleroză focală

şi segmentală.

Patogeneză

a.Refluxul vezicoureteral constă în refluarea urinii din vezică în amonte ca urmare a unor anomalii congenitale uni sau bilaterale,adesea familiale, ale joncţiunii ureterovezicale (reflux primar).Refluxul se produce mai ales în timpul micţiunii, consecutiv creşterii presiunii intravezicale. In funcţie de absenţa sau prezenţa şi severitatea dilatării (ectaziei) tractului urinar superior, refluxul vezicoureteral poate fi nonectaziant (gradele I şi II) sau ectaziant (gradele III, IV şi V). Uneori refluxul apare secundar obstrucţiei anatomice sau funcţionale subvezicale.Refluxul pielorenal se produce în situaţiile când există reflux vezicoureteral ectaziant în prezenţa unor papile renale refluente, ce permit trecerea urinii din bazinet şi calice în tubii renali, fenomen mai des întâlnit la nivelul papilelor de la nivelul polilor rinichilor.

b.Formarea cicatricilor parenchimatoase renale - Apariţia cicatricilor renale este condiţionată de asocierea reflux vezicoureteral ectaziant-papile renale refluente-urină infectată. Astfel, noţiunile de „pielonefrită cronică nonobstructivă” şi cea de „nefropatie de reflux” sunt considerate de majoritatea autorilor ca sinonime. Nu este însă exclusă posibilitatea ca refluxul vezicoureteral sever să ducă la nefropatie de reflux în absenţa infecţiei urinare.

c.Evoluţie – PNC asociată refluxului vezicoureteral primar sever netratat duce la insuficienţă renală cronică terminală în primii ani de viaţă. În formele de severitate moderată, refluxul regresează şi, de regulă, dispare la pubertate, cicatricele parenchimatoase formate în copilărie putând fi depistate la vârsta adultă. Dacă leziunile cicatriciale renale apărute în copilărie au o extindere suficient de mare, la adulţi, boala poate să progreseze spre insuficienţă renală chiar în absenţa formării de noi cicatrici. Fenomenul progresiei se produce prin mecanisme nespecifice, operante în orice tip de nefropatie cronică în care masa nefronică este redusă.

Manifestări clinice

Manifestările clinice din PNC pot fi atribuite infecției sau diverselor modificări morfofuncționale renale:

• Simptomatologia asociată infecției urinare este, de regulă, puțin exprimată: disurie, polakiurie, dureri lombare de mică intensitate sau discomfort abdominal, subfebrilități episodice, rar – pusee de PNA;

• Manifestările clinice asociate anomaliilor morfofuncționale renale: nicturie, poliurie-polidipsie, HTA.

Examinări de laborator

• Examenul de urină

- leucociturie, cilindri leucocitari (pot să lipsească, în absența infecției urinare);
- proteinurie, în general redusă cantitativ (sub 1g/24h); valori ale proteinuriei de peste 1,5g/24h se corelează cu apariția leziunilor de glomeruloscleroză focală și segmentală și cu evoluția progresivă a insuficienței renale.

• Urocultura: bacteriurie intermitentă, frecvent asimptomatică.
• Modificări funcționale renale:
  - disfuncții tubulare: hipostenurie, hiperkaliemie, pierdere urinară de sodiu;
  - IRC (în stadiile avansate) – pâna la uremie terminală.

Examinări imagistice

Urografia a fost considerată examinarea de elecție pentru diagnosticul radiologic al PNC. Aspectele urografice reproduc modificările morfopatologice descrise:

- contur renal neregulat, cu depresiuni corespunzând zonelor cicatriceale;
- calicele adiacente zonelor atrofice apar aplatizate sau bombate (în "măciucă");
- distanța intercorticopapilară (indicele parenchimatos) apare redusă în porțiunile de parenchim afectate;
- uneori modificările sunt distribuite difuz, realizând o atrofie parenchimatoasă „armonică"; alteori, retracțiile corticomedulare alternează cu zone de hipertrofie marcată, pseudotumorală.

Ecografia poate să evidențieze reducerea dimensiunilor renale, de cele mai multe ori asimetrică, cu prezența de incizuri parenchimatoase, cu aspect hiperecogen. Dacă sunt suficient de dilatate, calicele corticalizate apar ca mici formațiuni anecogene.

Uro CT tinde să înlocuiască urografia clasică, metoda permiţând o vizualizare mai precisă a modificărilor renale asociate PNC (v.Urografia); este utilă în diagnosticul diferențial dintre hipertrofia parenchimatoasă pseudotumorală și un proces neoplazic.

Rezonanţa magnetică şi urografia prin rezonanţă magnetică sunt aplicabile în cazul intoleranţei la substanţe de contrast iodate sau la gravide.

Cistouretrografia retrogradă micţională (CUGRM) este indispensabilă pentru confirmarea diagnosticului de reflux vezicoureteral și evaluarea severității acestuia. La copii cu IU, CUGRM se efectuează după prima IU la vârste sub 5 ani, după o IU febrilă la orice vârstă, după IU la băieţi de orice vîrstă. De asemenea, la nou născuţii cu hidronefroză decelată ecografic prenatal este necesară evaluarea pentru reflux vezicoureteral. La adulți, cistografia retrogradă este indicată mai ales în cazurile în care au survenit episoade frecvente de pielonefrită acută.

Examinări radioizotopice- Scintigrafia corticală cu 99mTc-DMSA relevă, de cele mai multe ori, reducerea volumetrică disarmonică a rinichilor, cu apariția de incizuri corticale ce deformează marginile sau, în formele severe, întreaga

morfologie renală.

Diagnostic

• Principalele criterii de diagnostic sunt:
- prezența în antecedente a episoadelor repetate de infecție urinară;
- leucociturie cu cilindri leucocitari, bacteriurie;
- disfuncții tubulare: hipostenurie, pierdere urinară de sodiu, acidoze renale tubulare;
- modificări urografice caracteristice: leziuni corticale cicatriceale și ectazii caliceale.

• Diagnostic diferențial
- nefropatia de reflux – comportă un tablou lezional și aspecte urografice asemănătoare cu cele din pielonefrita cronică; în majoritatea cazurilor de PNC la copil și în jumătate din cele diagnosticate la adulți, refluxul vezicoureteral este prezent; asocierea frecventă a PNC cu refluxul vezicoureteral și importanța patogenetică a refluxului în formarea cicatricilor parenchimatoase, explică tendința actuală de a înlocui termenul de „PNC nonobstructivă” cu cel de „nefropatie de reflux”;
- nefropatia obstructivă „pură” este dificil de diferențiat de cea cu leziuni pielonefritice supraadăugate; prezența cicatricelor parenchimatoase denotă coexistența infecției;
- nefropatia analgezică, cu sau fără infecție bacteriană supraadăugată, se caracterizează prin leziunile extinse de necroză papilară.

Forme particulare de pielonefrită cronică

Pielonefrita xantogranulomatoasă se caracterizează prin inflamaţie granulomatoasă indusă de infecţia cronică de regulă pe fondul unei uropatii obstructive (calcul). Histopatologic se remarcă numeroase macrofage spumoase (încărcate cu lipide). Tratamentul constă de cele mmai multe ori în nefrectomie.

Malakoplakia este o inflamaţie cronică granulomatoasă ce apare în cursul infecţiei bacteriene trenente pe fond de imunodepresie. Leziunile au aspect papular sau nodular de culoare gălbuie. Microscopic se observă macrofage spumoase ce conţin bacterii incomplet fagocitate) corpusculi Michaelis-Gutmann).

Malakoplakia se localizează mai frecvent la nivelul vezicii urinare sau a a intestinului. Uneori interesează parenchimul renal.

Tratamentul infecțiilor urinare și al pielonefritelor

Obiective generale

• Eradicarea infecțiilor și prevenirea recidivelor, prin terapia antibacteriană și

corectarea factorilor favorizanți;
• Tratamentul complicațiilor;
• Tratamentul disfuncțiilor renale (în pielonefrite);
Principiile și mijloacele terapeutice variază în funcție de diversele forme de IU.

A. Cistita acută necomplicată la femei
- efectuarea uroculturii nu este obligatorie, majoritatea cistitelor acute necomplicate fiind produse de E.coli;
- durata curei cu antibiotice este în general de 3 zile;
- principalele antibacteriene utilizate sunt cotrimoxazolul și fluorochinolonele; acestea se concentrează atât în urină cât și în secreția vaginală, facilitând, la aceste nivele, eradicarea colonizării cu enterobacterii;
- majoritatea tulpinilor implicate în producerea infecțiilor urinare necomplicate sunt rezistente la ampicilină și cefalosporine de prima generație;
- medicamente și doze:
    - cotrimoxazol 2x960 mg,
    - norfloxacin 2x400 mg,
    - ciprofloxacin 2x250 mg,
    - fosfomicină 1x3g;
- durata curei va fi de 7 zile în următoarele situații: diabet zaharat, simptomatologie cu durată de peste 7 zile, vârsta peste 65 ani, IU anterioară recentă.

B. Cistita acută la gravide se tratează timp de 7 zile, cu:
    - amoxicilină 3x250 mg,
    - ampicilină 4x500 mg,
    - nitrofurantoin 4x100 mg,
    - cefalosporine per os (cephalexin 2x500 mg; cefuroxim 2x250mg).

C. Cistita acută recidivantă la femei
- apare, în peste 90% a cazurilor, ca urmare a reinfecției exogene, cu o tulpină diferită de cea care a produs episodul anterior, de regulă, la distanță mai mare de două săptămâni;
- anomaliile anatomice sau funcționale ale tractului urinar sunt rareori prezente, urografia sau cistoscopia, de rutină, nefiind necesare;
- tratamentul antibacterian se face ca și în cazul cistitelor acute necomplicate;
- în cistitele recidivante prin recădere, simptomele reapar la mai puțin de două săptămâni după încheierea tratamentului episodului inițial; recăderile sunt consecința persistenței unor focare de infecție oculte; durata terapiei antibacteriene de reluare va fi de 2-6 săptămâni;
- profilaxia reinfecțiilor se poate face în mai multe feluri:
    - profilaxia continuă pe termen lung: cotrimoxazol 1x240 mg, sau

nitrofurantoin 1x50-100 mg, sau norfloxacin 1x200 mg.

- profilaxia postcoitală, la femei cu cistite recidivante legate temporal de actul sexual: după actul sexual se administrează unul din medicamentele de mai sus, în priză unică și la dozele indicate; evacuarea vezicii urinare după actul sexual este de asemenea eficientă în prevenirea acestui tip de infecție;

- terapia autoinițiată: la primele simptome de cistită se începe cura de 3 zile, conform schemei utilizate în cistitele acute necomplicate;

- la femeile aflate la menopauză, cistitele acute recidivante pot fi asociate prolapsului vezicii urinare sau uterului; în plus, modificările involutive ale mucoasei vaginale favorizează popularea locală cu floră de origine enterală; topicele conținând estradiol sau profilaxia cu antibacteriene sunt utile în aceste situații.

D. Pielonefrita acută necomplicată

• Terapia antibacteriană se instituie după prelevarea de probe pentru examinări bacteriologice: urocultura și, eventual, hemoculturi, la pacienții spitalizați;

• Abordarea terapeutică diferă în funcție de severitatea bolii;

În PNA necomplicate ușoare sau moderate, cu păstrarea toleranței digestive, în absența sarcinii și a semnelor de septicemie, terapia antibacteriană se administrează per os, în condiții de ambulator, pe o perioadă de 10-14 zile; în așteptarea rezultatelor examinărilor bacteriologice, se utilizează: - ciprofloxacin 2x500 mg, sau

- levofloxacin 750 mg, sau
- norfloxacin 2x400 mg, sau
- cotrimoxazol 2x960 mg.

• În PNA necomplicate severe, cu pierderea toleranței digestive sau cu fenomene septicemice, spitalizarea este necesară;

- inițial terapia antibacteriană se administrează parenteral:
  - ciprofloxacin 2x200-400 mg, sau
  - levofloxacin 1x750 mg, sau
  - peniciline sau cefalosporine cu spectru larg (ampicilină-sulbactam 4x1,5 g; piperacillin-tazobactam 4x3,.375 g; ceftriaxon 1x1 g; ceftazidim 3x2 g), sau
  - gentamicină 3x1mg/kgc, sau
  - imipenem-cilastatin 2-3x250-500 mg, sau
  - carbapenemi (meropenem 3x500 mg; ertapenem 1x1 g), sau
  - aztreonam 2-3x1g.
- în cazul evoluției favorabile (afebrilizare, ameliorare clinică generală), după 2-3 zile de terapie parenterală, se poate continua cu antibacteriene pe cale orală (cotrimoxazol, fluorochinolone), până la 24 zile;
- în absența ameliorării după 72 de ore, se reconsideră terapia antibacteriană, în

funcție de rezultatele examinărilor bacteriologice sau, daca tratamentul a fost adecvat, se evaluează posibilitatea apariției complicațiilor (abces renal sau perirenal);

• În PNA la gravide se recomandă spitalizarea;

- inițial până la dispariția febrei, se administrează parenteral ceftriaxona, aztreonam sau cotrimoxazol;
- ulterior se prescriu (per oral) amoxicilină, cefalosporine sau cotrimoxazol, până la 14 zile.

• Este necesar controlul bacteriologic (urocultura) la 2 săptămâni după încheierea tratamentului antibiotic;

• Formarea abceselor renale sau perirenale necesită drenaj chirurgical sau percutan și antibioterapie prelungită.

• E. Infecțiile urinare complicate

- selectarea terapiei antibacteriene se face ținând cont de spectrul larg al speciilor bacteriene potențial implicate și de severitatea infecției;
- adesea, bacteriile întâlnite în infecțiile urinare complicate sunt rezistente la multiple antibiotice, ceea ce impune efectuarea uroculturii și a antibiogramei înainte de începerea tratamentului;
- în infecțiile ușoare sau moderate, tratamentul se poate face pe cale orală, ambulator, de preferință cu antibiotice din grupa fluorochinolonelor, timp de 10-14 zile;
- în infecțiile severe, necesitând spitalizare, terapia parenterală empirică, în așteptarea rezultatelor examinărilor bacteriologice, trebuie să cuprindă antibiotice teoretic active pe speciile cele mai frecvent întâlnite în infecțiile urinare complicate, inclusiv Pseudomonas aeruginosa și Enterococ: ampicilină asociată cu gentamicină, imipenem-cilastatin, ceftriaxonă sau aztreonam;
- ulterior terapia poate fi adaptată în funcție de rezultatele bacteriologice; se poate trece, eventual, la terapia orală, după ameliorarea stării clinice; durata tratamentului variază între 14-21 de zile.

F. Infecțiile asociate cateterizării tractului urinar

- infecțiile simptomatice se tratează ca în cazul infecțiilor urinare complicate;
- bacteriuriile asimptomatice nu necesită, de regulă, tratament antibiotic;
- măsuri profilactice:
  - -respectarea cu rigurozitate a condițiilor de sterilitate la introducerea cateterelor;
  - utilizarea sistemelor închise de colectare a urinii;
  - aplicarea periodică, periuretral, a unguentelor cu antibiotice;
  - administrarea sistematică de antibiotice, în scop profilactic, este recomandabilă la pacienții cateterizați, în situații cu risc crescut, pe perioade scurte de timp: transplant renal, intervenții urologice sau ginecologice.

G.Pielonefritele cronice

- prevenirea şi tratarea infecţiilor urinare cu antibiotice
- intervenţii urologice antireflux (reinplantare ureterală, injectare subureterală endoscopică de geluri sterile greu resorbabile: DefluxR , VantrisR)
- îndepărtarea obstrucţiei tractului urinar.
- tratamentul IRC.

H. Bacteriuriile asimptomatice necesită tratament în două situații:

- anterior intervențiilor urologice;
- la gravide; urocultura trebuie efectuată de rutină în primul trimestru al sarcinii; bacteriuriile asimptomatice se tratează în cure de 3 zile, cu antibiotice selectate în funcție de antibiogramă; postterapeutic se efectuează lunar urocultura de control.

Bibliografie selectivă

Eckardt K-U, Alper SL, Antignac C et al.Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management- A KDIGO consensus report. Kidney Int 2015 doi:10.1038/ki.2015.28.

Gambaro G, Feltrin GP, Lupo A et al. Medullary sponge kidney (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease): A Padua Medical School discovery in the 1930s. Kidney Int 2006;69:663-670.

Nangaku M, Fujita T. Chronic Interstitial Nephritis. In: J Feehally, J Floege, R J Johnson (eds).Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd ed, Philadelphia, PA: Mosby Elsevier 2007, pp. 703-716.

Pieringer H, Parzer I, Wohrer A et al. IgG4 – related disease: an orphan disease with many faces.Orphanet Journal of Rare Diseases 2014; 9:110

Rossert J, Fischer EA. (2007). Acute Interstitial Nephritis. In:J Feehally, J Floege, R J Johnson (eds).Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd ed, Philadelphia, PA: Mosby Elsevier 2007, pp. 681-689.

Spânu, C. Nefropatiile tubulointerstiţiale. In: DS Vlăduţiu, C Spânu, Ioana Dulău.(sub red.). Nefrologie pentru examenele de licenţă şi rezidenţiat. Ed Universităţii de Medicină şi Farmacie „I Haţieganu” Cluj-Napoca 1999, pp 99-118.

Spânu S, Spânu C, Petrov L et al. Insuficienţă renală acută prin sindrom de liză tumorală spontană. Nefrologia 2009; 12: 169-172.

Vaseemuddin M, Schwartz MM, Dunea G, Kraus MA. Idiopathic hypocomplementemic immune-complex mediated tubulointerstitial nephritis. Nat Clin Pract Nephrol 2007;3:50-58

NEFROPATII VASCULARE

NEFROANGIOSCLEROZA BENIGNĂ

Introducere:

Nefroangioscleroza (NAS) benignă este o boală cronică de rinichi de origine vasculară, care survine la pacienţi cu hipertensiune arterială (HTA) veche, cu evoluţie de mulţi ani.

Epidemiologie:

Prevalenta insuficienţei renale cronice terminale la pacienţii cu HTA este de 0.5 – 2%. Riscul de a dezvolta insuficienţă renală cronică terminală este direct proporţional cu severitatea HTA (risc de 5 – 10 ori mai mare dacă TAD>110 mmHg timp de 1 an). Se estimează că 20% din cazurile de insuficienţă renală terminală tratate prin dializa cronică sunt cauzate de NAS.

Patogenie:

Sunt incriminate valorile TA, dar şi factori individuali.

Morfopatologie:

Biopsia renală este foarte rar realizată. Când se face PBR, aceasta decelează:

- Leziunile vasculare sunt pe primul plan şi constau în îngroşări ale intimei şi mediei, hialinoza subendotelială; îngustarea lumenului arterelor renale mari şi mici, dar şi a arteriolelor glomerulare.
- Afectarea diferitelor structure renale în stadii avansate: ischemie glomerulară, atrofie tubulară, fibroză interstiţială.
- Iniţial, hipertrofia medială şi îngroşarea intimală reprezintă un răspuns adaptativ la HTA cronică, pentru a scădea transmiterea creşterilor de TA sistemica la arteriole şi capilare; ulterior, acestea duc la îngustarea lumenului.

În fazele avansate, NAS este caracterizată histologic prin leziuni vasculare, glomerulare şi tubulointerstitiale.

Manifestări clinice:

Incidenta bolii cronice de rinichi este relativ scăzută la pacienţi. Principalele categorii la risc crescut sunt: pacienţii cu HTA severă, cu BCR preexistentă, mai ales nefropatie diabetică şi pacienţii de rasă neagră. Pacienţii cu NAS se prezintă tipic cu istoric prelungit de HTA, creştere progresivă lentă a valorilor ureei şi creatininei şi proteinurie uşoară asociată cu hiperuricemie precoce.

Probe urinare: sumarul este tipic benign, cu puţine celule sau cilindri; proteinuria este minimă (<1-1.5g/24h) – se datorează glomerulilor mai puţin afectaţi, cu hipertrofie compensatorie şi cu presiune intraglomerulară crescută.

Diagnostic:

Nu se indica biopsie renală, fiind sugerat de caracteristicile clinice:
- un istoric prelungit de hipertensiune, de obicei slab controlată, acompaniat tipic de retinopatie, accidente vasculare cerebrale şi hipertrofie de ventricul stâng
- Microalbuminurie; ulterior proteinurie moderată < 1.5 g/24h cu creştere graduală
- sediment urinar sărac/relativ normal; hematurie microscopică inconstant
- ecografic: rinichi iniţial normali care devin mici simetrici cu contur regulat în fazele de insuficienţă renală cronică
- caracterul lent progresiv al BCR cu scăderea RFG în timp ce determină insuficienţă renală cronică lent progresivă
- HTA precede apariţia proteinuriei şi a IRC
- Nu există nici o altă cauză evidentă de BCR. Este un diagnostic de excludere.

Diagnostic diferenţial:

Când istoricul este incomplet, diagnosticul de NASB poate fi eronat fără PBR.

1. Nefropatia ischemică:

a. Asimetrie renală ≥ 1.5 cm

b. Stenoza de arteră renală obiectivata prin: scintigrafie, eco Doppler, angioRMN, arteriografie

c. Stenoza de arteră renală bilateral poate avea caracteristici clinice similar şi potenţial de reversibilitate

2. Glomerulopatii

a. Proteinurie > 2g/24h; Sediment urinar patologic

b. Se indică PBR (esenţială pentru diagnostic)

3. Nefropatiile tubulo-interstiţiale cronice:

a. Pielonefrita cronică: contur boselat la eco, ITU repetate, reflux, obstructive, leucociturie

b. Nefropatia analgetică, nefropatia endemică balcanică, hipopotasemia, hipercalcemia, nefropatia la Pb, Li

4. Nefropatia de iradiere

Complicaţii:

1. Ale HTA: HTA malignă; Neurologice: accidente vasculare cerebrale, encefalopatie; Cardiace: infarct miocardic, angor, disecţie de aortă
2. Ale NAS –insuficienţă renală cronică

Tratament:

1. Încetinirea progresiei BCR prin combaterea factorilor de progresie asociaţi: infecţii, obstrucţii, toxice (AINS, substanţa de contrast)
2. Corectarea factorilor de risc cardiovasculari. Regim igieno-dietetic şi schimar-

ea stilului de viaţă.
3. Controlul valorilor TA cu ţinta ≤ 130/80 mmHg
o Riscul de progresie a BCR este strict legat de valorile TA.
o Episoadele de HTA accelerată care uneori pot trece neobservate, pot creşte rata progresiei BCR.
o Scăderea TA diastolice < 90 mmHg previne injuria renală suplimentară
o Alegerea medicamentului antihipertensiv: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei şi blocanţii receptorilor angiotensinei II – sunt medicamente de elecţie pentru pacienţii proteinurici cu BCR; adesea este necesară o asociere de medicamente antihipertensive.
o De menţionat că există o categorie de pacienţi la care progresia BCR nu poate fi încetinită în ciuda controlului TA (sunt incriminate caracteristicile genetice)
4. Pregătirea pentru dializa cronică în fazele avansate de boală.

Evoluţie şi prognostic: spre insuficienţă renală cronică; se recomandă monitorizarea TA şi RFG.

NEFROANGIOSCLEROZA MALIGNĂ

Definiţii:
HTA accelerată = TAD ≥ 120 mmHg +
- Afectare cerebrală:
o Ex FO: exsudate, hemoragii, +/- edem papilar; retinopatie hipertensivă std III-IV
o Accident vascular cerebral hemoragic sau encefalopatie hipertensivă
- Afectare renală:
o Insuficienţă renală progresivă
o Uneori asociază sindrom hemolitico-uremic
o Proteinurie variabilă; foarte rar de rang nefrotic
o Ecografic: dimensiunea rinichilor depinde de cauză şi vechimea HTA
o Sindrom poliuro-polidipsic în săptămânile ce preced diagnosticul
o Hipokaliemie (datorită hiperaldosteronismului secundar)
- Relativă rezisten la tratamentul antihipertensiv
- Eventual insuficienţă cardiacă stânga sau globală
- Evoluţie rapidă a leziunilor histologice în organele ţintă.
HTA malignă = HTA accelerată +
- Edem papilar
- Anemie hemolitica
- Microangiopatie
- Necroza fibrinoidă la nivelul microcirculaţiei renale/cerebrale/miocardice.
NAS malignă este o formă de nefropatie vasculară acută sau rapid progresivă.

Fiziopatologie:

NAS malignă este consecinţa unei HTA accelerate sau maligne. Întotdeauna TAD ≥ 120 mmHg şi există semne de atingere viscerală. HTA este primară la 60% dintre pacienţi şi secundară (unei glomerulonefrite cronice, unei nefropatii vasculare cum ar fi sclerodermia, stenoza de arteră renală, medicamentoasa - estrogeni) la restul.

Hipovolemia este frecventă şi paradoxală în faza iniţială (natriureza de presiune) şi poate agrava insuficienţa renală.

Manifestări clinice:

Semne generale: stare generală alterată, astenie, sindrom inflamator.

PBR nu poate fi practicată – este periculoasă când valorile TA sunt crescute. Doar când se suspicionează o nefropatie preexistentă, valorile TA sunt controlate şi rinichii sunt de dimensiuni normale.

Morfopatologie:

- Leziuni ale arterelor mici, arteriole şi capilarele glomerulare
- Proliferare celulară şi producere de fibre elastice şi de colagen (aspect de bulb de ceapă) cu obstrucţie totală a lumenului unor vase
- Necroza fibrinoidă la nivelul arteriolelor şi glomerulilor (IF: depozite de fibrină).

Tratament şi prognostic: Este o urgenţă medicală şi necesită terapie intensivă.

1. Controlul TA: Nicardipina iv 1-10 mg/h; Labetolol iv 0.5-1 mg/min; inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei po după normalizarea volemiei
2. Controlul volemiei – evaluare – în caz de:

o Hipovolemie: se corectează rapid prin administrare de ser fiziologic
o În caz de edem pulmonar acut sunt utilizate diuretice de ansa.

În cursul primei luni de tratament funcţia renală se poate deteriora (agravarea hipoperfuziei) fiind necesară uneori dializă. Ulterior funcţia renală se ameliorează progresiv şi poate reveni la normal dacă TA rămâne < 130/80 mmHg. Tratamentul antihipertensiv trebuie să includă un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al receptorilor angiotensinei II.

Nefropatii ereditare

Cercetările ultimelor decenii au evidentiat din ce in ce mai multe modificări genetice ca substrat al bolilor renale. Astfel descoperirile genetice majore au dus la întelegerea mai exactă a biologiei podocitelor, a formării și depozitării în rinichi a complexelor imune și a imunglobulinelor (în nefropatia lupica și nefropatia cu IgA), respectiv a patogenezei nefropatiei diabetice. De asemenea, descoperirea genei APO lipoproteinei L1 (APOL1), gena care în populațiile afro-americane este asociată cu bolile renale nediabetice în 40-45% din cazuri, explică riscul foarte mare al acestei populații de a dezvolta o boală renală nediabetică. Pe langa componenta genetica a multor nefropatii care înca se studiază sunt boli renale cunoscute cu transmitere ereditară. Acestea sunt clasificate morfologic în:
- boli glomerulare ereditare
- boli tubulare ereditare
- boli chistice renale erediatre.

Bolile glomerulare ereditare sunt clasificate morfologic în :
- boli ale membranei bazale glomerulare (Sindromul Alport, Boala membranelor bazale subtiri, boli ale lamininei etc)
- boli ale podocitelor (cu modificări ale nefrinei, podocinei sau alfa actinei)
- boli glomerulare ereditare de cauză necunoscută(Nefropatia cu IgA)

Bolile tubulare ereditare sunt clasificate în functie de defectul identificat în:
- boli ereditare care afectează transportul tubular (Sdr. Fanconi, sau afectarea izolată a transportului aminoacizilor, glucozei, fosfaților, uraților, etc)
- sdr. Bartter si Gitelman
- diabet insipid ereditar
- boli renale ereditare cu hipokaliemie si hipertensiune arterială

Bolile chistice renale ereditare sunt de asemenea clasificate morfologic în:
- boala polichistică renală forma autozomal dominantă, forma recesivă și forma x-linkată
- bolile chistice ale medularei (ex. boala Cacchi-Ricci) etc.

Boala Polichistică Renală Autosomal Dominantă

Boala polichistică renală autosomal dominantă(BPRAD), este o afecţiune multisistemică caracterizată prin chiste renale multiple, bilaterale, chiste hepatice, pancreatice, chiste ale membranei arahnoide. Este o boală genetică cu transmitere autozomal dominantă, cu grad înalt de penetrabilitate, 50 % dintre descendenţi moştenind defectul.

Reprezintă cea mai frecventă nefropatie ereditară şi este responsabilă de 5% din insuficienţele renale cronice severe tratate prin dializă sau transplant re-

nal. Prevalenţa sa este destul de ridicată: 1/400-1/1000.

Genetic

Se cunosc 2 mutaţii: la nivelul braţului scurt al cromozomului 16 (85% PKD1) şi la nivelul braţului lung al cromozomului 4 (15%-PKD2), dar intră în discuţie şi altele încă neindentificate. Cele 2 mutaţii determină aceleaşi manifestări renale şi extrarenale cu unele mici diferenţe. În cazul PKD1 chistele cresc mai rapid şi se instalează mai precoce boala renală cronică.

Fenotipic

Consecutiv acestor mutaţii, fenotipic apare modificarea complexului policistinelor.

Policistinele reprezintă o familie de proteine care funcţionează ca factori de adeziune proteină-proteină carbohidrat şi realizează aderenţe celulă –celulă şi celula-interstiţiu, sunt chemo şi mecano- receptori în epitelii, modulează şi controlează diviziunea celulară, sunt canale ionice pentru calciu şi favorizează creşterea concentraţiei intracelulare a calciului. Intervin şi în semnalizarea intracelulară, menţinerea polarităţii celulare normale, determinarea presiunii arteriale sistemice.

În BPRAD, policistinele sunt deficitare cantitativ astfel încât apare o disfuncţie între activitatea secretorie şi de proliferare celulară tubulară cu proliferare celulară anormală, apoptoza precoce a celulelor parenchimului renal normal, fluxuri anormale de electroliţi şi apă la nivelul epiteliului tubular modificat.

Celulele epiteliului chistelor sunt mari şi imature, slab diferenţiate, au o rată de proliferare accelerată, acumulează fluid şi au o polaritate membranară inversată. Toate celulele tubulare conţin gena mutantă, dar numai 10% dintre tubii renali dezvoltă chiste, iar chistele afectează focal tubii. Chistele se formează pe toată lungimea tubilor renali începând cu tubii colectori.

Macroscopic rinichi sunt măriţi în volum, uneori ajung la dimensiuni monstruoase (până la 4000 grame). Se identifică chiste renale bilaterale de diferite dimensiuni, iar lichidul intrachistic poate fi hemoragic. Chistele, prin dezvoltarea lor, dislocă şi înlocuiesc parenchimul renal normal. Parenchimul renal restant prezintă grade variate de atrofie tubulară, fibroză interstiţială, nefroscleroză.

Tablou clinic

Manifestari renale

Boala devine evidentă clinic între decada 3-4 a vieţii şi se manifestă prin: durere în flanc, hematurie micro/macroscopică, nefrolitiază, HTA, infecţii urinare joase sau înalte, infecţii ale chistului (piochistul). De regulă, dacă până la 30 ani nu se constată prezenţa chiselor renale, este foarte probabil că individul nu a moştenit boala.

Durerea poate fi persistentă, moderată, în flanc sau sub formă de jenă lombară sau disconfort abdominal, determinată de un efect de masă.

Durerea acută poate fi produsă de o infecţie urinară înaltă sau o infecţie a chistelor, de obstrucţie de căi urinare prin coaguli sau calculi, de malignizarea chistelor sau de o hemoragie bruscă intrachistică.

Hematuria micro/macroscopică apare secundar unei litiaze, transformării tumorale sau rupturii unui chist în căile urinare. Hematuria macroscopică repetată accelerează progresia insuficienţei renale.

Nefrolitiaza este prezentă la 15-20% dintre pacienţii. Calculii sunt formaţi mai ales din acid uric sau oxalat de calciu. Apariţia calculilor este legată de creşterea volumului renal, de reducerea volumului urinar, de reducerea nivelului de citrat în urină, de hiperuricozurie şi de hipercalciurie. Litiaza se poate complica cu infecţie, hematurie sau colică renală. Uneori calculii renali se identifică mai greu datorită prezenţei chistelor şi calcificărilor din peretele acestora.

HTA are o frecvenţă crescută în BPRAD, 75% din adulţii bolnavi fiind afectaţi. Prin dezvoltarea progresivă a chistelor este comprimat parenchimul renal, apare o ischemie intarrenală care duce la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi HTA. În patogeneză sunt implicate şi policistinele anormale din BPRAD. HTA precede instalarea insuficienţei renale şi favorizează progresia bolii cronice renale spre faze mai avansate.

Infecţiile urinare sunt frecvente iar tabloul clinic şi abordarea terapeutică depind de tipul acestora: joase, înalte sau ale chistelor.

Infecția chistelor poate duce la piochisturi cu apariţia de dureri lombare, febră cu uroculturi negative și cu hemoculturi pozitive. Terapia antibiotică standard utilizată în infecţiile urinare de obicei eşuează. Este necesară o antibioterapie specifică cu penetrabilitate la nivelul chistelor: chinolone, biseptol. Uneori doar intervenţia chirurgicală (drenajul chistului, chistectomia sau nefrectomia) rezolvă infecţia.

Insuficiența renală acută poate apărea în BPRAD în orice stadiu, fiind determinată de obstrucția căilor urinare bilateral sau pe rinichi unic funcțional prin calculi, coaguli sau compresie externă prin chiste.

Insuficienţa renală cronică progresează spre faze avansate astfel încât 50% dintre pacienţii cu vârsta peste 60 ani au sindrom uremic. Între factorii de progresie ai BPRAD spre insuficiență renala cronică se regăsesc: vârsta tânară, sexul masculin, rasa neagră, prezenţa hematuriei macroscopice înaintea vârstei de 30 ani, prezenţa HTA, volumul mare renal, rata rapidă de creştere a rinichilor, HVS, proteinuria şi identificarea mutaţiei de tip PKD-1. Deteriorarea funcţiei renale datorită prezenţei chistelor se realizează prin: comprimarea sistemului arteriolar şi ischemie renală consecutivă, blocarea fluxului urinar prin tubii învecinaţi chistelor şi inflamaţie la nivelul interstiţiului renal urmată de fibrogeneză.

Cancerul renal nu pare să fie mai frecvent decât în populaţia generală dar

are anumite caracteristici: este bilateral, multilocular, de tip sarcomatos și este mai frevent asociat cu febră.

Manifestari extrarenale

Asociat modificărilor de la nivelul rinichiului în BPRAD mai pot fi prezente chiste şi în alte teritorii: chiste hepatice la 50-70% dintre pacienţi dar fără afectarea funcţiei hepatice, chiste pancreatice, splenice, ovariene. Anevrismele intracraniene pot fi prezente la 20-30 % dintre pacienţi, fiind de cinci ori mai frecvente decât în populaţia generală. Prezintă agregabilitate familială. Sunt responsabile de simptome generate de compresia structurilor din jur dar şi de accidente dramatice (hemoragie şi deces). La pacienţii cu antecedente heredo-colaterale pozitive de hemoragie subarahnoidiană se recomandă screening (angioR MN).

Cea mai frecventă manifestare extrarenală este reprezentată de diverticulii colonici (risc de perforație).Valvulopatiile sunt de asemenea identificate: prolapsul de valvă mitrală la 25% din pacienți şi o prevalenţă crescută a insuficienţei tricuspidiene şi /sau mitrale.

Paraclinic

În analizele de laborator nu apar modificări caracteristice. Se poate identifica un sediment urinar normal, proteinurie /24 ore între 1 şi 2 grame şi semne de suferinţă tubulară: acidoză tubulară, pierdere urinară de sodiu, scăderea capacităţii de concentrare a urinii cu poliurie, polidipsie, nicturie. Celulele interstiţiale adiacente pereţilor chistului pot produce eritropoetină astfel încât nivelul acesteia este de 2 ori mai mare la pacienţii cu BPRAD şi IRC decât la alţi pacienţi cu acelaşi grad de IRC.

Ecografia abdominală este indicată pentru pacienţii simptomatici şi ca metodă de screening familial pentru membrii asimptomatici. Se evidenţiază chistele renale cu diametrul > 0,5 cm. Metoda are o sensibilitate de 80-90% la pacienţii peste 20 ani şi de 100% la pacienţi peste 30 ani. Ecografic, în funcţie de vârsta pacienţilor, este necesară prezenţa mai multor chiste, de obicei în ambii rinichi pentru a confirma boala (vezi tabel 1).

Computer tomografia este mai sensibilă decât ecografia în detecţia chistelor mici.

Diagnosticul

Diagnosticul de BPRAD se stabileşte pe baza examinării ecografice sau computer tomografice şi a prezenţei unui istoric familial care să ateste transmiterea AD. Istoricul familial este de multe ori absent. În această situaţie afectarea renală de tip multichistic bilateral se încadrează în BPRAD doar dacă se asociază manifestări extrarenale caracteristice.

Tabel 1. Criterii de diagnostic ecografic revizuite pentru BPRAD

VARSTA (ani)	CHISTE
15-29	>3chiste uni- sau bilateral
30-59	> 3 în fiecare rinichi
> 60	> 4 în fiecare rinichi

Studiile genetice sunt dificil de realizat şi se efectuează rar la ora actuală. Devin utile pentru diagnostic în prezenţa unei imagini negative CT, la membrii din aceeaşi familie cu pacienţii, care sunt posibili donatori. În plus, datorită apariţiei noilor terapii care vizează reducerea ratei de creştere a chistelor şi care sunt eficiente în stadii incipiente de boala, este important un diagnostic cât mai precoce şi devine necesar diagnosticul genetic.

Tratamentul

Obiectivele terapeutice sunt încetinirea progresiei bolii prin tratamentul factorilor influenţabili, tratamentul complicaţiilor şi tratamentul patogenetic. HTA se recomandă a fi tratată agresiv (fără regim hiposodat). Dintre antihipertensive, inhibitorii de enzimă de conversie şi antagoniştii de receptori de angiotensină II sunt medicamente de primă linie, dar pot fi utilizate şi alte clase, mai puţin diureticele (studiile au arătat un impact negativ asupra evoluţiei bolii polichistice).

Tratamentul complicatiilor

Durerea produsă de chiste prin compresiunea ţesuturilor din jur necesită analgetice şi la nevoie drenajul percutan al chistelor foarte voluminoase. Pentru pacienţii aflaţi deja sub tratament de substituţie a funcţiei renale intră în discuţie şi nefrectomia.

Tratamentul infecţiilor este prompt şi se utilizează antibiotice care penetrează peretele chistului: Biseptol, Chinolone.

Hematuria necesită spitalizare, repaus la pat 48 ore, menţinerea unor valori ale TA în ţintele terapeutice şi asigurarea unei diureze de peste 2000 ml.

În prezenţa unei hematurii masive şi recurente se poate recomanda embolizarea arterei renale responsabile de irigarea rinichiului de unde apare hematuria sau nefrectomia.

Insuficienţa renală în stadiu uremic se tratează prin hemodializă/ transplant renal, dializă peritoneală (relativ contraindicata daca chistele determine o presiune intrabdominala creascuta).

Nefrectomia se recomandă doar din raţiuni chirurgicale. Nefrectomia se indică în BPRAD dacă: volumul mare al rinichilor determină hernie abdominală, înainte de transplantul renal dacă exista istoric de infecţii frecvente, durere cron-

ică, hematurie recurentă, suspiciune de malignizare a chistelor sau în prezenţa unei hemoragii severe unde este contraindicată embolizarea. Cauzele de deces în BPRAD sunt bolile cardiovasculare, infecţiile.

Tratamentul patogenic

Reduce viteza de creştere a chistelor şi în acest sens sunt testate mai multe clase terapeutice:

- antagonişti ai receptorilor de vasopresină implicaţi în producerea cAMP (cu rol în acumularea de lichid în chiste)

-inhibitori mTOR: rapamycina, reduce nivelul de activitate al epiteliului chistelor.

-octreotid (somatostatin) reduce producţia de cAMP

Se mai studiază: inhibitori de TNF-alfa, tiazolidindionele. Pot avea un rol pozitiv şi medicamente utilizate uzual cu alte indicaţii: statinele, sartani, IECA. Prognosticul: HTA, infecţiile recurente, sexul masculin, vârsta precoce de diagnostic sunt factori de prognostic negativi.

Sindromul Alport

Sindromul Alport, cea mai frecventă glomerulopatie ereditară, este prima boala glomerulară ereditară descrisă (Guthrie 1902 şi Alport 1927).
Se defineşte prin prezenţa unui istoric familial şi /sau personal de hematurie asociat uneori cu insuficienţă renală progresivă, surditate neurosenzorială şi leziuni oculare caracteristice.

Transmiterea se face în 85% din cazuri dominant, legată de cromozomul X, afectând mai ales bărbaţii. Restul formelor sunt în principal autozomal recesive, dar există şi forme autozomal dominante.

Gena mutantă s-a identificat a fi COL4A5 pentru transmiterea legată de cromozomul X şi COL4A3 şi COL4A4 pentru formele cu transmitere autozomal recesivă. Au fost descrise peste 400 mutaţii care impiedică formarea lanţului alfa 5 şi încorporarea lanţurilor alfa 3 şi alfa 4 în structura colagenului de tip IV (component structural major al membranei bazale glomerulare). Dacă unul dintre cele trei lanţuri (alfa 3, alfa 4 şi alfa 5) este anormal sau absent nu se mai formează structura normală a colagenului de tip IV şi creşte susceptibilitatea acestuia la proteoliză. Apare clivarea MBG şi glomeruloscleroza. Modificări asemănătoare sunt la nivelul colagenului din membrana bazală cohleară şi în ochi.

Tabloul clinico- biologic

Este dominat de prezenţa hematuriei persistente la băieţi sau la adulţii tineri, asociată cu proteinurie medie, hipoacuzie/surditate neurosenzorială şi

modificări oculare. De obicei hematuria este microscopică dar se identifică şi hematurie macroscopică legată de infecţii respiratorii. Proteinuria se poate agrava cu vârsta. HTA este moderată şi apare tardiv. La femeile afectate există o forma medie de boală cu hematurie persistentă, uneori proteinurie moderată, pierderea auzului şi modificări oculare.

La 40 de ani, 90% dintre subiecţii de sex masculin cu Sindrom Alport prezintă insuficienţă renală comparative cu doar 10% dintre femeile afectate. Antecedentele familiale de sindrom Alport pot lipsi la aproximativ 20% din bărbaţi, boala fiind produsă în acele cazuri de o mutaţie de novo.

Manifestările oculare constau în lenticonus bilateral anterior care este modificare patognomonică, şi /sau maculopatie (prezenţa unor granulaţii albe sau gălbui superficial macular). Uneori se asociază cataractă congenitală sau cu debut precoce şi pot fi prezente modificări corneene de tip eroziv recurent nespecifice.

Pierderea auzului evoluează odată cu progresia insuficienţei renale. Surditatea bilaterală în asociere cu hematuria microscopică sunt înalt sugestive pentru diagnostic, chiar în absenţa istoricului familial pozitiv şi ajută la diagnosticul diferenţial cu alte cauze glomerulare de hematurie: nefropatia cu IgA şi boala membranelor bazale subţiri.

Mai apare leiomiomatoza- caracterizată pri dezvoltare anormală a muşchilor la nivelul tractului digestiv, respirator şi genital feminin.

Diagnosticul

Se bazează pe tabloul clinico-biologic asociat cu examinarea unui fragment bioptic cutanat sau renal, în microscopie optică, electronică, imunofluorescenţă şi analiza ADN (standardul de aur).

Microscopia optică nu evidenţiază modificări caracteristice. În stadiile precoce ale bolii (sub 5 ani) nu se identifică nici o leziune, ulterior pot să apară modificări glomerulare şi tubulare. La nivelul glomerulilor se poate identifica hipercelularitate mezangială, îngroşarea pereţilor capilarelor glomerulare, glomeruloscleroza focal segmentală. La nivel tubulo-interstiţial se remarcă fibroză şi atrofie tubulară.

Examinarea biopsiei renale în imunofluorescenţă poate stabili diagnosticul. Atât în forma X linkată cât şi în forma autozomal dominantă se poate evidenţia absenţa lanţurilor alfa 3, alfa 4 şi alfa 5 ale colagenului de tip IV din structura MBG.

÷Microscopia electronică poate arăta o îngroşare, fragmentare şi lamelare a laminei densa din MBG.

Analiza ADN este explorarea cu cea mai mare acurateţe diagnostică întrucât identifică mutaţiile COL4A5, COL4A4, COL4A3.

Evoluţia

Este spre insuficienţă renală cronică severă, atât la bărbaţi în forma X linkată cât şi la femeile şi bărbaţii homozigoţi în formele autozomal dominante. Rata progresiei bolii depinde de natura mutaţiei.

Tratamentul

Este nespecific şi corectează mai ales factorii de progresie ai insuficienţei renale. HTA se tratează în special cu IECA sau ARAII care reduc presiunea intraglomerulară. În unele cazuri tratamentul îndelungat cu Ciclosporină a stabilizat boala, dar poate favoriza fibroza tubulo-interstiţiala şi nu sunt rezultate certe care să recomande acest tratament. În forme avansate de insuficienţă renală se recurge la dializă sau transplant renal. La 5% dintre pacienţii transplantaţi pot să apară Ac antimembrană bazală glomerulară: anti lanţul alfa III sau alfa V al colagenului, care pot determina o glomerulonefrită rapid progresivă.

Injuria/afectarea renală acută (Insuficienţa renală acută)

Definiţie, clasificare, terminologie

***Injuria/afectarea renală acută (IRA)*, termen sinonim cu *insuficiența renală acută*,** este un sindrom definit prin degradarea bruscă a funcţiei renale, pe parcursul câtorva ore sau zile. Deteriorarea funcției renale se exprimă prin *scăderea ratei de filtrare glomerulară* (a clearance-ului creatininic) şi *retenția consecutivă a cataboliţilor azotaţi în sânge*– creatinină, uree etc. *Oliguria* este frecventă, nefiind însă obligatorie (există „forme nonoligurice”).

*Inlocuirea termenului de ”insuficiență renală acută” cu cel de ”injurie renală acută” a fost propus relativ recent de experți nefrologi și intensiviști. Aceștia au dat și o definiție cantitativă a IRA: creșterea bruscă, în decurs de 48 ore, a creatininei serice cu ≥0,3 mg/dL (sau ≥50%) față de nivelul anterior și/sau reducerea volumului urinar sub 0,5 mL/min timp de peste 6 ore. S-a propus de asemenea stadializarea in funcție de gravitatea formelor și a evoluției, sub forma criteriilor RIFLE (pentru forme de severitate progresivă: **R**isc, **I**njury, **F**ailure; pentru evoluție: **L**oss of kidney function, respectiv **E**nd stage kidney disease).*

IRA apare deseori pe rinichi anterior indemni, dar se poate şi suprapune unei nefropatii cronice preexistente (”acute on chronic”), situație în care valorile deja ridicate ale creatininei se amplifică brusc.

Clasificarea IRA se face din punct de vedere al nivelului la care acţionează factorii etiologici. Se vorbeşte astfel de IRA *prerenală* (funcţională, hemodinamică), *intrinsecă* (parenchimatoasă) şi *postrenală* (obstructivă).

In *IRA prerenală* (funcţională: 50–60% din totalul IRA), modificările sunt hemodinamice: perfuzia renală este redusă, ceea ce duce la scăderea filtrării glomerulare. Nu există modificări histologice ale rinichilor.

IRA intrinsecă (parenchimatoasă: cca 30%) survine în diverse afecţiuni renale care afectează în mod acut structurile renale: necroza tubulară acută (nefropatia acută ischemică sau toxică), nefritele interstițiale acute, glomerulonefritele acute, vasculitele.

IRA postrenală (obstructivă: aproximativ 10-20%) este determinată de obliterarea tractului urinar, care împiedică eliminarea normală a urinii.

Termenul de *azotemie* este folosit sinonim cu *retenţie azotată*, reprezentând creşterea cataboliţilor azotaţi (creatinină, uree etc.) în sânge.

Uremia este un sindrom biochimic şi clinic, care caracterizează insuficienţa renală avansată, şi implică, pe lângă *retenţia azotată*, *simptomatologia* complexă a insuficienţei renale severe, care poate afecta, practic, toate organele şi sistemele. Uremia poate fi acută sau cronică, în funcţie de tipul de insuficienţă renală.

Oliguria se defineşte ca fiind diureza sub 400 ml, *anuria* - sub 50 ml. Cantitatea de 400 ml nu este aleasă întâmplător: ea reprezintă volumul minim de urină în care rinichii normali pot concentra substanţele rezultate zilnic din procesele metabolice.

IRA funcţională (prerenală; azotemie funcţională sau prerenală)

Etiologie

IRA funcţională reprezintă reacţia fiziologică a rinichilor la hipoperfuzie şi apare în toate situaţiile în care există o reducere a volumului circulant efectiv: pierderi lichidiene, scăderea forţei de contracţie a inimii, vasodilataţie sistemică (tab.). La acestea se adaugă vasoconstricţia renală intensă; unii autori incadrează aici şi obstrucţia acută a arterelor renale.

Tab.2 Etiologia IRA prerenale

Hipovolemie: *pierderi gastrointestinale* (vărsături, aspiraţie, diaree), *urinare* (diabet zaharat sau insipid, diuretice, insuficienţă corticosuprarenaliană), *cutanate* (arsuri, hipertermie), *hemoragii*, *pierderi în cel de-al treilea spaţiu* (pancreatită, ileus)
Debit cardiac scăzut: infarct miocardic, miocardite, aritmii, pericardită exsudativă, afecţiuni valvulare, insuficienţă cardiacă globală, embolie pulmonară
Vasodilataţie periferică generalizată: sepsis, anafilaxie, insuficienţă hepatică, medicamente: anthipertensive, anestezice
Vasoconstricţie intrarenală: boli hepatice, hipercalcemie, substanţe de contrast iodate, noradrenalină, ciclosporina A, tacrolimus

Fiziopatologie

Majoritatea situaţiilor de mai sus au ca numitor comun scăderea tensiunii arteriale şi diminuarea volumului circulant efectiv. Consecinţa este irigarea deficitară a ţesuturilor, inclusiv în organele „vitale" cum este creierul sau inima, care sunt deosebit de sensibile la hipoxie. Hipotensiunea este sesizată de baroceptori situaţi în pereţii arteriali (sinusul carotidian, celulele mioepiteliale din arteriola glomerulară

aferentă) şi în atriul drept, care declanşează un complex de reacţii nervoase şi umorale care tind să refacă volumul circulant şi presiunea arterială. Sunt activate sistemul nervos simpatic, sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi secreţia de arginină-vasopresină (hormon antidiuretic – ADH). Refacerea volemiei este favorizată de intensificarea reabsorbţiei de Na şi apă la nivelul rinichilor (aldosteronul şi arginina vasopresina). Noradrenalina, angiotensina II şi arginina-vasopresina determină vasoconstricţie în teritoriile bogate în receptori pentru aceste substanţe: viscerele, pielea şi muşchii, „redistribuind" circulaţia către organele „vitale": inima şi creierul. Vasoconstricția intrarenală duce la reducerea drastică a presiunii efective de filtrare glomerulară și la scăderea volumului urinar.

Rinichii se opun scăderii perfuziei intrarenale şi diminuării presiunii intraglomerulare prin mai multe mecanisme. Ca răspuns la reducerea presiunii, baroceptorii din peretele arteriolelor intrarenale iniţiază un reflex miogenic de relaxare a musculaturii arteriolare („autoreglare"). Se intensifică biosinteza de prostaglandine care dilată arteriolele intrarenale (PGF_2 şi PGI_2 – prostaciclina, NO – oxidul nitric, kalikreina si kininele). Insuși efectul angiotensinei II contribuie la menţinerea presiunii efective de filtrare glomerulară: angiotensina determină o vasoconstricţie mai accentuată la nivelul arteriolei eferente decât a celei aferente, ceea ce face ca presiunea intraglomerulară să se menţină, în ciuda reducerii fluxului sanguin renal. Toate aceste mecanisme adaptative pot deveni inoperante în anumite circumstanţe. Vasomotricitatea este diminuată la pacienţi vârstnici şi în condiţiile unor boli care afectează arteriolele: nefroscleroza hipertensivă, microangiopatia diabetică. Inhibitorii prostaglandinelor (de ex. antiinflamatoarele nesteroidiene) precum și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I sau antagonistii receptorilor de angiotensină II favorizează IRA. Medicamentele din aceste categorii trebuie evitate sau, dacă nu e posibil, adminstrate cu precauţie la pacienţi cu hipovolemie, cu tulburări ale circulaţiei renale sau cu insuficienţă renală cronică.

Tubii renali răspund la hipoperfuzie prin intensificarea rezorbţiei de Na şi apă, în consecință urina are densitatea şi osmolaritatea ridicate, sodiuria este redusă (tab. ...). Concentraţia creatininei urinare este crescută, deoarece substanţa nu este reabsorbită în timpul pasajului prin tubi. În timp ce creatinina nu se modifică, ureea retrodifuzează liber prin peretele tubular și este resorbită masiv împreună cu apa (fenomenul de convecţie, „solvent drag"). In consecință, eliminarea urinară a creatiniei este proporțional mai mare decât a ureei, ceea ce face ca în sânge raportul uree/creatinină să crească, în mod caracteristic (>30/1 – în concentrații exprimate în mg/dL).

In condițiile în care hipoperfuzie renală este moderată şi limitată în timp, modificările renale rămân doar *funcţionale* (fără leziuni parenchimatoase) şi retrocedează rapid după înlăturarea cauzei (deshidratare etc.). Dacă însă

deficitul de irigaţie renală este sever şi/sau prelungit se ajunge la *leziuni* renale ischemice, localizate în principal la nivelul tubilor şi grupate generic sub titulatura de necroză tubulară acută (NTA). Cu alte cuvinte, azotemia prerenală se transformă într-o formă organică. Leziunile nu mai sunt imediat reversibile după înlăturarea cauzelor iar refacerea morfofuncţională renală se extinde pe parcursul mai multor săptămâni sau chiar luni. IRA funcţională şi NTA ischemică pot fi astfel privite ca manifestări de gravitate diferită ale hipoperfuziei renale.

In NTA tubii lezați nu mai pot conserva Na şi apa, urina este relativ „neprelucrată", diluată, cu densitatea (osmolaritatea) şi concentraţie de creatinină apropiată de cea a plasmei, cu sodiurie importantă.

Aspecte clinice, examinări de laborator, tratament

Diagnosticul de IRA funcţională este sugerat de retenţia azotată, de obicei uşoară sau moderată, în contextul unei cauze favorizante. Diureza este frecvent - dar nu obligatoriu - redusă, anuria este rară. In sânge, concentrația de uree crește preponderent faţă de creatinină. Proteinuria și hematuria sunt minime, cilindrii sunt absenţi. Densitatea şi osmolaritatea urinară depăşesc 1015-1020 respectiv 500 mOsm/l. Concentraţia sodiului urinar este redusă (< 20 mEq/l), excreţia fracţională a sodiului de asemenea (<1%). Raportul creatinină u/p este > 40. Calcularea acestor indici ajută la detectarea și tratarea precoce a ischemiei renale și contribuie la diagnosticul diferențial dintre azotemia prerenală și necroza tubular acută (v. tab …).

Tab. Diagnosticul diferențial între IRA funcțională și NTA

	Azotemie extrarenală	NTA
Densitatea urinii Osmolaritate (mOsm/L)	>1015 >500	Izostenurie 300
Rezorbția fracțională a Na Natriurie (mEq/L)	<1% <15	>2% >20
Concentrația creatininei urină/plasmă	>40	tinde către 1
Concentrația uree/creatinină în sânge (mg/dL)	>30	<30

Principalul test diagnostic este tratamentul cauzei, de ex. repleţia volemică, care restabileşte diureza şi funcţia renală în 24-72 de ore.

IRA intrinsecă (parenchimatoasă)

Etiologie, clasificare

IRA intrinsecă are la bază leziuni renale extrem de polimorfe (v. tab.). Substratul histologic cel mai frecvente este necroza tubulară acută (NTA).

Fiziopatologia NTA

Nefropatia ischemică acută

NTA ischemică are o ***fază de inducție***, caracterizată prin *vasoconstricție intrarenală*, cu reducerea marcată a fluxului sanguin renal, ca urmare a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, a sistemului nervos simpatic și a secreției de arginină/vasopresină (hormon antidiuretic) (v. IRA funcțională). Secreţia de renină poate poate fi declanşată şi prin mecanism local, în cadrul „feedback-ului tubuloglomerular".

Tab. Etiologia NTA

Necroza tubulară acută
Ischemică: în cadrul diverselor forme de şoc: hipovolemic, cardiogen, infecţios, anafilactic, endocrin
Toxică
Toxice exogene
Medicamentoase: aminoglicozide, amfotericină B, aciclovir, foscarnet, cisplatinum, ciclosporină A, tacrolimus
Industriale: etilenglicol, tetraclorură de carbon
Biologice: Amanita phaloides
„Toxice" endogene: pigmenţi: mioglobină, hemoglobina; acid uric, oxalaţi, lanţuri uşoare de imunoglobuline (în mielom), hipercalcemie
Glomerulonefrite acute, vasculite, microangiopatii trombotice
Nefrite interstiţiale acute
Infecţioase (bacterii, virusuri, fungi), alergice (antibiotice, antiinflamatoare nesteroidiene), rejetul acut al rinichiului transplantat

Leziunile celulelor tubulare împiedică reabsorbția Na în tubul contort proximal şi ansa Henle, astfel încât oferta de NaCl crește la nivelul maculei densa (situată la joncțiunea dintre ansa Henle ascendentă și tubul contort distal), ceea ce duce la activarea locală, intrarenală, a sistemului renină-angiotensină. Angiotensina determină vasoconstricţie preglomerulară, scăderea filtrării glomerulare şi diminuarea cantităţii de NaCl care ajunge la macula densa (mecanismul de "feedback tubuloglomerular").

Ischemia severă duce la leziuni ale celulelor tubulare - de la subletale la necroză propriu-zisă.

La nivelul celulelor tubulare hipoxia cauzează o depleție severă de ATP, perturbă metabolismul celular al Na și K și apei și favorizează edemațierea epiteliului tubular. Concentrația calciului intracelular crește, sunt activate fosfolipazele intracelulare și radicalii liberi de oxigen (ROS – reactive oxidant species), care degradează lipidele prin peroxidare, oxidează proteinele celulare şi denaturează ADN-ul. Scheletul de actină al

celulelor (cytoskeleton-ul) deteriorează, marginea în perie a epiteliului tubilor proximali se denaturează, joncţiunea dintre celulele epiteliale se alterează și adeziunea intercelulară se pierde.

Celulele afectate se desprind de cele din jur şi de pe membrana bazală tubulară, obstruează lumenul tubular, lăsând în urmă lacune în peretele tubular, prin care filtratul glomerular retrodifuzează în spaţiile interstiţiale. *Tulburările circulatorii, obstrucţia intratubulară şi retrodifuzia filtratului glomerular duc la scăderea filtrării glomerulare şi la diminuarea cantităţii de urină (fig.).*

In fazele ulterioare, de ***extensie şi mentinere*** a IRA, fluxul renal se restabileşte în mare măsură, cu excepția *medularei externe* (segmentul S_3 al tubului contort proximal şi porţiunea ascendentă a ansei Henle, care au un consum ridicat de oxigen). Ischemia renală persistă însă, datorită ***leziunilor endoteliale*** ale arteriolelor și capilarelor.

Hipoxia se asociază cu un răspuns imun şi inflamator la nivelul endoteliilor vasculare. Leziunile endoteliale duc la exprimarea moleculelor de adeziune de pe aceste celule (ICAM – intercelullar adhesion molecule), favorizând interacţiunea dintre celulele endoteliale şi leucocite respectiv trombocite. Leucocitele mai sunt atrase şi activate şi de o serie de factori umorali – citokine (interleukine IL-1, IL-2 şi IL-8; TNF, interferon), chemokine, eicosanoide. Leucocitele se fixează prin moleculele proprii de adeziune de celulele endoteliale, generând la rândul lor radicali liberi de oxigen şi eicosanoide, care amplifică fenomenele inflamatorii. Complementul potenţează interacţiunile dintre endoteliu şi leucocite. Ca urmare, celulele endoteliale suferă multiple leziuni: citoskeletonul de actină se dezorganizează, endoteliul se tumefiază. Activarea locală a coagulării contribuie la compromiterea irigaţiei medulare. Un rol important în patogeneza modificărilor circulatorii de la nivelul medularei externe îl au excesul de substanţe vasoconstrictoare (endotelină, adenozină, angiotensină II, tromboxan, leucotriene) şi deficitul unor substanţe vasodilatatoare (în primul rând oxid nitric, dar şi prostaglandine – PGE2, acetilcolină, bradikinină).

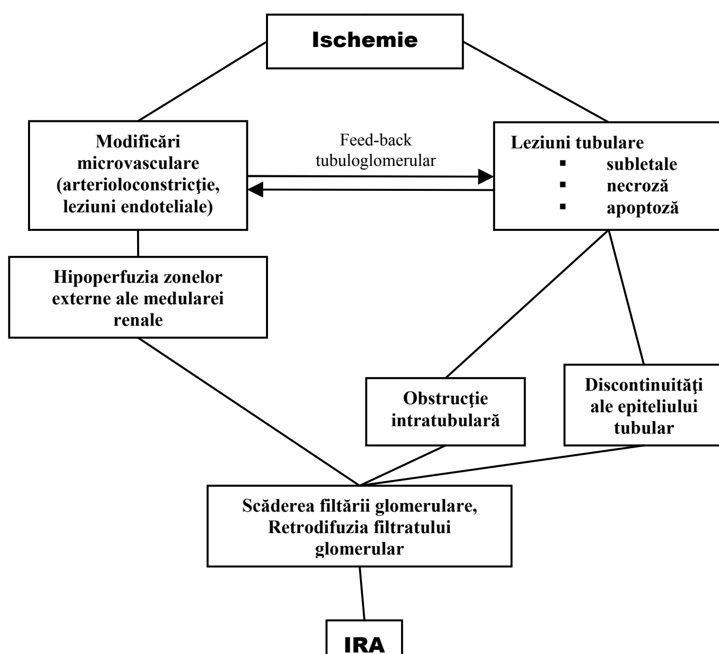


Fig. Fiziopatologia IRA din NTA ischemică

Nefropatia toxică acută

Rinichii sunt deosebit de susceptibil la toxice din mai multe motive:
- debitul sanguin abundent şi suprafaţa endotelială foarte mare expun rinichiul la acţiunea diferiţilor factori chimici şi biologici:
- multe substanțe toxice se elimină din organism pe cale renale, atingând în celulele tubulare şi in lumenul tubular concentraţii foarte ridicate ;
- celulele tubulare renale şi hepatice au o rată metabolică înaltă, care le face foarte dependente de ATP şi foarte sensibile la toxinele care perturbă metabolismul energetic al celulelor;
- aciditatea din interiorul tubilor măreşte solubilitatea toxicelor şi le potenţează efectul.

Toxicele interferează cu procesele metabolice ale celulelelor tubulare şi determină leziuni ale membranelor celulare şi organitelor intracelulare. Unele toxice îşi exercită efectul nociv (şi) prin vasoconstricţie intrarenală şi ischemie: substanţele de contrast iodate, ciclosporina A, tacrolimus-ul.

Leziunile subletale şi necroza celulelor tubulare au aceleaşi consecinţe nefaste asupra funcţiei tubulare, hemodinamicii intrarenale şi fluxului intratubular de urină ca şi în forma ischemică.

Morfopatologie

Macroscopic, rinichii au dimensiuni crescute, parenchimul este îngroşat, corticala este palidă şi medulara congestionată.

Microscopic, leziunile sunt localizate mai ales la nivelul tubilor şi interstiţiului, în special în zona medulară externă (tab.5, fig.5). Porţiunea proximală a tubilor şi ansa Henle ascendentă sunt mai afectate decât tubii distali şi colectori. In NTA ischemică, segmenul S_3 (pars recta) al tubilor proximali înregistrează modificările cele mai mari, în NTA toxică sunt interesate toate porţiunile tubilor proximali.

Leziunile tubulare sunt de regulă focale, fiind reprezentate de ştergerea marginii în perie, de vacuolizări şi aplatizări ale celulelor, mergând până la necroză completă, cu dispariţia nucleilor şi stergerea delimitării dintre celule. Cuiburi de celule lezate se desprind de pe membrana bazală tubulară, care rămâne denudată. Tubii sunt dilataţi, epiteliul restant este aplatizat. Lumenul tubular este obstruat de cilindri alcătuiţi din resturi ale marginii în perie, din

Tab.5 Modificări morfopatologice în NTA

Macroscopic
Rinichi de dimensiuni mai mari, cu parenchimul îngroşat, corticala mai palidă, medulara congestionată
Microscopic
Tubii
Stergerea marginii în perie, vacuolizări, aplatizări ale celulelor, necroză, ruperea membranei bazale tubulare, aplatizarea epiteliului tubular, dilatarea tubilor
(leziunile sunt focale, localizate preponderent în medulara externă)
Obstrucţie intratubulară prin cilindri de culoare brună
Interstiţiul
Edemaţiat, cu infiltrat leucocitar
Vasele
Stază în vasa recta (acumulare de hematii, leucocite)
Glomerulii
Fără modificări semnificative

celule necrozate şi detritus celular, pigmenţi şi proteină Tamm-Horsfall.

Ruperea membranei bazale - "kariorrhexis" – se întâlneşte în special în nefropatia ischemică gravă şi reprezintă o leziune severă, deoarece nu mai permite refacerea epiteliului tubular în zona respectivă. In NTA toxică, necrozele celulelor epiteliale sunt mai puţin pronunţate.

Interstiţiul este edemaţiat şi infiltrat cu leucocite, ceea ce explică creşterea volumului global al rinichilor. Glomerulii şi vasele nu au modificări morfologice semnificative, dar se poate observa acumularea

de hematii şi leucocite în vasa recta.

Regenerarea epiteliului este prevestită de apariția de celule cu nuclei mari, hipercromi, cu frecvente mitoze și cu citoplasma bazofilă.

Aspecte clinice, examinări de laborator

Pacienţii cu IRA au manifestări renale şi extrarenale polimorfe (tab.6), în general intricate, care pot fi consecutive:

- factorilor cauzali sau bolii de bază (şoc, intoxicaţii, infecţii, traumatisme, afecţiuni sistemice diverse etc.);
- insuficienţei renale propriu-zise: eliminarea urinară inadecvată a cataboliţilor azotaţi, a apei şi a diverşilor ioni contribuie la alterările homeostaziei şi la suferinţa diverselor organe, indiferent de etiologia IRA;
- complicaţiilor, favorizate atât de boala de bază cât şi de insuficienţa renală (de ex. infecţii);
- greşelilor terapeutice, frecvente la pacienţii cu IRA (hiperhidratare, supradozaj de medicamente cu eliminare renală etc.).

Manifestări renale

Evoluţia obişnuită a NTA este ciclică şi poate fi schematizată în următoarele faze, de durată variabilă: de *iniţiere* (de instalare a leziunilor),
de *extindere a leziunilor si de menţinere* (stare) şi de de *refacere*.

Faza de iniţiere durează din momentul când acţionează factorul etiologic până când apar leziunile tubulare renale. Această perioadă ţine un timp variabil, de la câteva ore, de ex. în şoc, la mai multe zile. In această perioadă, simptomatologia este determinată de factorii declanşanţi (de ex. traumatisme, hemoragii, intoxicații).

Faza de menţinere începe o dată cu apariţia leziunilor renale tubulare. Durata medie a oligoanuriei este de 10-14 zile, dar poate fi mai scurtă sau se poate prelungi pe mai multe săptămâni sau chiar luni. In această perioadă, semnele clinice ale etapei precedente pot persista şi se pot chiar amplifica, de ex. simptomatologia unei intoxicaţii. Volumul urinar scade la aproximativ jumătate dintre pacienţi (tab.). Oliguria se poate instala progresiv, în câteva zile, sau brusc,în puţine ore. Anuria completă este rară. Formele nonoligurice

Manifestări renale
Oligo-anurie (50-60% din pacienţi)
Scăderea ratei de filtrare glomerulară (a clearance-ului creatininic)

Azotemie (creşterea ureei, creatininei serice)
Urină: cilindri granulari bruni, izostenurie, sodiurei peste 30-40 mEq/l, raport u/p creatinină peste 10-20 etc.

Modificări hidroelectrolitice şi acidobazice

Apa
Hiperhidratare (în perioada de stare, oligoanurică)
Deshidratare (in perioada de refacere, poliurică)

Na
Hiposodemie de diluţie (în perioada oligoanurică)

Ca
Hipocalcemie

Fosfor
Hiperfosfatemie

Mg
Hipermagneziemie

Echilibru acidobazic
Acidoză metabolică

Manifestări cardiovasculare
Tulburări de ritm cardiac
Insuficienţă ventriculară stângă acută
Pericardită
Hipertensiune arterială

Manifestări respiratorii
Plămân uremic, edem pulmonar acut, detresă respiratorie acută
Pneumonie

Manifestări digestive
Anorexie, greţuri, vomă, sughiţ
Hemoragii digestive

Modificări hematologice
Anemie, tulburări de coagulare

Manifestări neuropsihice
Encefalopatie uremică, edem cerebral
Neuropatii periferice

Tab. Principalele manifestări clinice şi de laborator la pacienţii cu NTA şi IRA

sunt semnalate cu frecvenţă crescândă în ultimii ani (de ex. după intoxicaţii medicamentoase). Durerile lombare sunt reduse, fiind datorate distensiei capsulei renale prin edem interstitiţial.

Rata de filtrare glomerulară (măsurată prin clearance-ul creatininic) scade sub 10-5 ml/min. Cataboliţii azotaţi – ureea, creatinina etc. - se acumulează progresiv în sânge.

La pacienţii nonoligurici şi care nu sunt hipercatabolici, ureea creşte zilnic cu aproximativ 20-40 mg/dl, creatinina cu cca. 1-2 mg/dl. La oligurici şi hipercatabolici, creşterea poate fi mult mai pronunţată: 40-200 mg/dl/zi,

respectiv 2-3 mg/dl/zi (în septicemii, politraumatisme, hemoragii digestive superioare, după intervenţii chirurgicale majore).

Creşteri moderate ale acidului uric sunt obişnuite în IRA. Concentraţii serice foarte ridicate sugerează hiperproducţie şi nefropatie urică acută.

Examenul urinii arată un sediment „activ”, cu celule epiteliale izolate sau grupate, resturi celulare şi cilindri granulari bruni caracteristici (formaţi din resturi de celule tubulare, pigmenţi şi proteină Tamm-Horsfall). Proteinuria este sub 1-2 g/24 h. Indicii urinari arată o suferinţă organică: sodiurie peste 30-40 mEq/l (în general în jur de 80 mEq/l), osmolaritate apropiată de cea a plasmei (~ 300 mOsm/l), izostenurie (1008-10), raport u/p creatinină sub 20, excreţia fracţională a sodiului peste 2%.

Ultrasonografia arată creşterea moderată a rinichilor (diametrul longitudinal cu 1-3 cm în plus faţă de normal) (fig.).



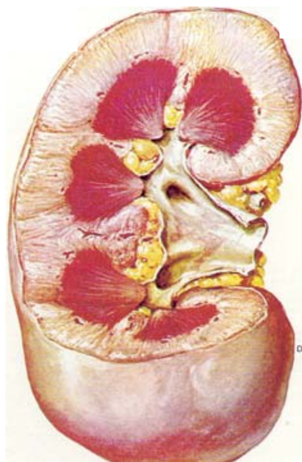


Fig. Ultrasonografie renală la un pacient cu IRA prin NTA ischemică

Parenchimul renal este mult îngroşat (24.7 mm, faţă de maximum 20 mm, cât este normal), hiperecogen, cu papilele hipoecogene și bine vizibile prin contrast.



Faza de refacere (de „reluarea diurezei”, de „poliurie”) începe în momentul în care funcţia rinichilor proprii devine suficientă pentru scăderea retenţiei azotate fără ajutorul metodelor de suplinire renală

(hemodializă etc.). Cantitatea de urină creşte, depăşind frecvent 2000 ml/24h (poliurie). Valori ale volumului urinar de peste 5000 ml/24 h sunt rare, fiind induse de regulă iatrogen, prin diuretice, perfuzare excesivă sau aport lichidian oral exagerat. Poliuria durează aproximativ 2-4 săptămâni, perioadă necesară normalizării progresive a ureei şi creatininei serice.

Capacitatea de concentrare şi acidifiere a urinii sunt scăzute.

Urina este deschisă la culoare, are densitatea scăzută, între 1003-8. Eliminarea urinară a ureei și a altor cataboliți azotați se amplifică. Frecvent se poate înregistra pierdere urinară de Na şi K (eliminare urinară crescută în condiții de hiposodemie și/sau hipopotasemie). Proteinuria se reduce rapid, anomaliile sedimentului urinar dispar. La examenul ultrasonografic se observă revenirea dimensiunilor renale la normal.

Normalizarea completă a funcţiilor renale are loc într-un ritm variabil, pe parcursul mai multor săptămâni sau luni, la 80-90% dintre pacienţi.

Modificări hidroelectrolitice şi acidobazice

Apa

In fază oligurică, pacienţii cu IRA sunt frecvent hiperhidrataţi (de cele mai multe ori prin aport lichidian necontrolat). In faza poliurică există riscul deshidratării, dacă pierderile urinare nu sunt compensate adecvat.

Status-ul volemic este apreciat în funcție de tensiunea arterială și frecvența cardiacă, de aspectul tegumentelor și mucoaselor, de consistența globilor oculari și turgescența venelor jugulare, de prezența edemelor și a ralurilor crepitante la bazele plămânilor. Cântărirea zilnică este un indicator important al gradului de hidratare. Pacienţii cu IRA scad zilnic aproximativ 100-300 g în greutate, datorită catabolizării substanţelor organice endogene. Reducerea mai marcată a greutăţii este un semn de deshidratare, în timp ce scăderea cu mai puţin de 300 g, stagnarea sau creşterea ponderală de la o zi la alta caracterizează hiperhidratarea. Greutatea corporeală îşi pierde din semnificaţia de indicator al stării de hidratarea la pacienţii cu colecţii lichidiene în „cel de al treilea spațiu" (ascită, pleurezie, ileus). Presiunea venoasă centrală (pVC: măsurată, de ex., cu ajutorul unui cateter introdus prin vena jugulară internă până în cava superioară) depinde în primul rând de status-ul volemic al pacientului, dar și de performanța cardiacă.

Sodiu

Cea mai frecventă perturbare a echilibrului sodiului întâlnită în IRA este ***hiposodemia.*** De cele mai multe ori este vorba de hiposodemie de diluţie, consecutivă aportului excesiv de lichide hipotone (apă, glucoză). Capitalul sodic al organismului este normal sau uşor mărit, volumul extracelular este crescut şi hipoton– hipoosmolar (*hiperhidratareea extracelulară, hipotonă)*. Pentru egalizarea presiu osmotice, apa pătrunde din spaţiul extra- în cel intracelular, adăugându-se *hiperhidratarea intracelulară*. Pacienții au, în

consecință, atât semnele *excesului de volum extracelular* (creştere în greutate, dispnee, ortopnee, edeme periferice, semne clinice şi radiologice de hipertensiune venoasă pulmonară mergând până la edem pulmonar acut, turgescenţa venelor jugulare, pVC peste 12-15 cm apă etc.), cât şi cele ale hiposodemiei – hipoosmolarităţii – *hiperhidratării intracelulare* (edem cerebral: cefalee, obnubilare până la comă, convulsii, greţuri, vomă, stop respirator. Aceste manifestări ale ”intoxicației cu apă” apar de regulă atunci când hiponatremia se instalează acut și Na seric este <125 mEq/L).

Riscul de complicaţii severe este cel mai mare la copii (la care raportul dintre volumul creierului şi cel al cutiei craniene este mai mare, deoarece craniul se dezvoltă mai lent decât creierul) şi la femeile în perioada fertilă.

Hiposodemia poate fi însă şi consecinţa pierderilor excesive de sodiu faţă de apă (prin vărsături, diaree). In aceste circumstanţe, capitalul sodic total este scăzut, volumul extracelular este redus: *deshidratare hipotonă.* Volumul intracelular este uşor crescut, prin trecerea osmotică a apei în celule (hiperhidratare intracelulară, de obicei discretă). Manifestările clinice ale deficitului de volum extracelular sunt de regulă pe primul plan (sete, scădere rapidă în greutate, hipotensiune – iniţial ortostatică, ulterior şi în clinostatism, umplere jugulară deficitară, pVC redusă etc.).

Hipersodemia – cu hiperosmolaritate – este mai rară şi aproape întotdeauna expresia pierderilor excesive şi necompensate de apă faţă de sodiu (febră, pierderi intestinale, diureză osmotică – în perioada poliurică a IRA sau la pacienţii cu diabet insipid sau zaharat; după înlăturarea unui obstacol de pe căile urinare – „diureza postobstructivă”). Situația se întâlnește frecvent la pacienți neurologici, cu senzația de sete abolită, incapabili să consume lichide. Sodiul total este scăzut, spaţiul extracelular de asemenea (*deshidratare extracelulară*). Prin atragerea apei din celule către mediul extracelular hiperton se adaugă *deshidratarea intracelulară*. La semnele clinice de deficit extracelular se sumează cele de deshidratare intracelulară (obnubilare, somnolenţă, comă, spasticitate, semne piramidale etc.).

Hipersodemia (cu hiperosmolaritate) este posibilă şi prin aport excesiv de soluţii cu conţinut bogat în sodiu (infuzii intravenoase, alimentaţie prin sondă gastroduodenală). Volumul extracelular este crescut – hiperhidratare extracelulară. Prin atragerea apei din celule apare deshidratare intracelulară.

Potasiu

Hiperpotasemia (peste 5.5 mEq/l) face parte, alături de retenţia azotată şi de acidoza metabolică, din “triada” clasică a principalelor perturbări

întâlnite în IRA din faza de stare. Hiperpotasemia se întâlneşte la aproximativ 50-60% din pacienţi şi are numeroase cauze potenţiale:

- *reducerea eliminării urinare de potasiu*;
- *hiperproducţie*: catabolism crescut al proteinelor (infecţii, rabdomioliză, arsuri, liză tumorală etc.); rezorbţie de sânge (hemoragii digestive, hematoame extinse) sau de ţesut necrotic (traumatisme); hemoliză;
- *transfer de potasiu din celule în spaţiul extracelular*, datorită acidozei, glicogenolizei etc.;
- *aport exogen de alimente şi medicamente bogate în potasiu* (legume, fructe, penicilină G potasică).

La un pacient cu IRA oligoanurică, fără complicaţii, potasiul plasmatic creşte zilnic cu aproximativ 0.3 mEq/l. Rate de creştere până la 1-2 mEq/l/zi au fost semnalate la pacienţi cu traumatisme, hemoliză, hemoragii digestive, hematoame extinse sau septicemie, de regulă în asociere cu creşterea marcată a ureei.

Pierderile de potasiu din timpul oliguriei (vomă, diaree, aspiraţii, fistule) tind să contrabalanseze creşterea potasiului seric şi explică de ce unii pacienţi oligurici au totuşi K^+ seric normal sau chiar scăzut.

Potasiul are un rol important în potenţialul de repaus al membranelor celulare. Hiperpotasemia determină modificări la nivelul membranelor celulelor nervoase şi musculare, atât netede cât şi striate. Efectele cele mai temute sunt cardiace şi constau în tulburări de repolarizare şi de ritm şi reducerea forţei de contracţie a miocardului. Aceste perturbări sunt frecvente la potasemia peste 6.5 mEq/l şi se amplifică în paralel cu creşterea concentraţiei serice: unde T ample, ascuţite şi simetrice; aplatizarea şi apoi dispariţia undei P; lărgirea complexului QRS; ritm idioventricular şi în final fibrilaţie ventriculară sau oprirea inimii în diastolă (fig. 7). Manifestările cardiace apar în general înaintea celor neuromusculare generale: astenie, estomparea reflexelor osteotendinoase, fasciculaţii musculare, mişcări dezordonate involuntare, pareze şi paralizii. Efectele K+ asupra membranelor celulelor musculare şi nervoase depind şi de alţi ioni: Mg acţionează sinergic cu K, în timp ce Ca şi Na antagonizează influenţa K.

Hipopotasemia este mai rară la bolnavii oligurici, fiind totuşi posibilă în cazul pierderilor digestive majore, de ex. în stenoza pilorică, diareea profuză, fistulele intestinale, biliare sau pancreatice, sau ca urmare a aspiraţiei gastrice continue. In faza poliurică a IRA, hipopotasemia este în schimb frecventă, datorită pierderilor urinare de potasiu, care pot atinge 200-300 mEq/24 h. In plus, corectarea acidozei determină transferul potasiului către spaţiul intracelular.

Hipopotasemia determină tulburări de repolarizare cardiacă (amplificarea undei U, care depăşeşte în amplitudine unda T, cu care fuzionează; alungirea intervalului QT(U), extrasistole etc.).

Calciu

Hipocalcemia este aproape constantă în IRA. Manifestările clinice includ parestezii periorale, semnul Chvostek (contracţia muşchilor faciali la percuţie), semnul Trousseau (contracţia musculaturii mâinii după întreruperea circulaţiei arteriale a braţului cu garou; "mână de mamoş"). Tetania hipocalcemică este rară şi poate fi declanşată de corectarea acidozei prin administrare intravenoasă de bicarbonat (alcalinizarea sângelui scade proporţia calciului ionizat).

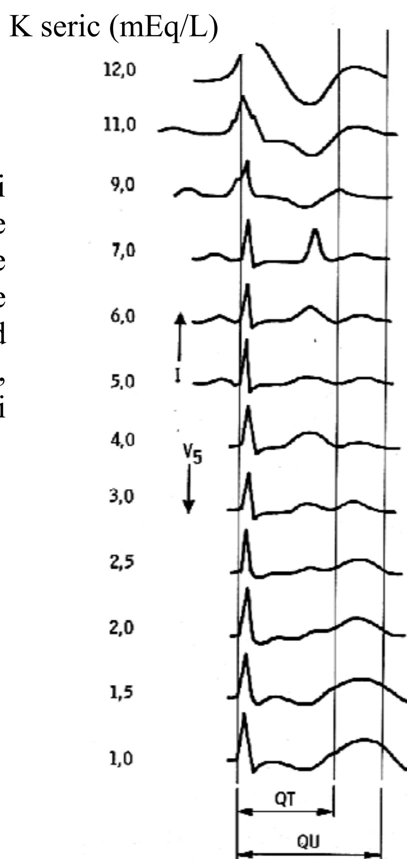


Fig.7 Modificări ECG în hiper- şi hipopotasemie ((traseul ECG este raportat la valorile K din sânge; de notat că această corelaţie este aproximativă, efectele potasiului depind şi de nivelul seric al Na, Ca, Mg, precum şi de status-ul echilibrului acidobazic)

Pe electrocardiogramă, hipocalcemia se manifestă prin alungirea perioadei QT şi aritmii. Hipocalcemia potenţează acţiunea nocivă a hiperpotasemiei asupra miocardului.

La producerea hipocalcemiei contribuie mai mulţi factori:
- *diminuarea sintezei de vitamina D3 activă (calcitriol = 1-25-D3), cu scăderea consecutivă a absorbţiei intestinale de calciu;*
- *rezistenţa scheletică la acţiunea parathormonului;*
- *hiperfosfatemia, care favorizează fixarea Ca în oase;*
- *depunerea masivă de calciu în ţesuturile musculare necrotice, la pacienţii cu rabdomioliză.*

Hipercalcemia este rară în IRA şi ridică problema unui eventual mielom sau hiperparatiroidism primar. In fază poliurică, pacienţii cu rabdomioliză pot dezvolta hipercalcemie, ca urmare a mobilizării depozitelor de calciu din muşchi, creşterii nivelului de vitamină D din sânge, a corectării hiperfosfatemiei. Hipercalcemia severă duce la calcifieri în organele vitale.

Fosfor

Hiperfosfatemia este urmarea reducerii filtrării glomerulare, uneori şi a distrucţiei proteice accelerate cu eliberare masivă de fosfaţi (stări hipercatabolice, la politraumatizaţi, după tratament chimio- sau radioterapic).

Magneziu

Magneziul seric creşte moderat în condiţii de oligurie. *Hipermagneziemia* amplifică riscul hiperkaliemiei, deoarece magneziul acţionează sinergic cu potasiul (şi acidoza metabolică) în producerea dereglărilor neuromusculare. Calciul se opune efectelor nocive ale magneziului şi potasiului asupra membranelor celulare.

Echilibru acidobazic

Incapacitatea rinichilor de a elimina excesul de acizi ficşi rezultaţi din metabolism (aproximativ 70 mEq/zi, în principal acid fosforic şi sulfuric) duce la *acidoză metabolică* cu hiatus anionic crescut, principala perturbare acidobazică întâlnită în IRA. Acidoza poate fi severă iar bicarbonatul plasmatic poate scădea zilnic cu peste 2 mEq/zi, atunci când în plasmă apare o cantitate crescută de acizi nevolatili (în cetoacidoza diabetică, acidoza lactică din hepatopatii, şoc sau septicemii, intoxicaţii cu etilenglicol).

Alcaloza metabolică, însoţită de acidurie paradoxală, hiposodemie, hipocloremie, hipokaliemie şi hipovolemie caracterizează IRA din stenoza pilorică. Tratamentul acidozei cu doze excesive de bicarbonat poate conduce de asemenea la alcaloză metabolică.

Manifestări cardiovasculare

Acestea survin la 50-80% dintre pacienţii cu IRA şi pot fi consecutive:
- bolii de bază, de ex. endocardită, miocardită, infarct miocardic;
- insuficienţei renale propriu-zise, mai ales prin dezechilibrele hidroelectrolitice şi acidobazice pe care le antrenează;
- factorilor iatrogeni: hiperhidratare, medicaţie incorect administrată etc.

Tulburările de ritm cardiac apar în special în hiper- sau hipokaliemie.

Acidoza şi hipoxia contribuie la aritmii şi scad contractilitatea miocardică.

Insuficienţa ventriculară stângă este favorizată de hiperhidratare, tulburări de ritm, de reducerea contractilităţii miocardice prin denutriţie, diselectrolitemii, acidoză, anemie, endocardită, miocardită. La edemul pulmonar acut contribuie şi creşterea peremabilităţii capilare pulmonare.

Pericardita uremică, de obicei fibrinoasă, a devenit o raritate în condiţiile tratamentului de substituţie a funcţiei renale.

Hipertensiunea arterială apare la aproximativ 25% din pacienţii cu IRA. Creşterea valorilor tensionale poate fi urmarea hiperhidratării. Activarea sistemului renină-angiotensină a fost de asemenea incriminată în apariţia hipertensiunii. Hipotensiunea arterială se întâneşte în condiţii de şoc sau după pierderi lichidiene (vărsături, diaree, hemoragii digestive – favorizate de IRA). In faza poliurică a IRA, pierderile urinare de apă şi sodiu sunt o cauză frecventă de hipotensiune.

Manifestări respiratorii

Perturbările respiratorii, de gravitate variabilă, se întâlnesc la majoritatea pacienţilor cu IRA.

In patogeneza *„plămânului uremic"* intervin hiperhidratarea, creşterea permabilităţii capilare şi modificări inflamatorii. Semnele clinice – dispnee, polipnee, raluri şi în final edem pulmonar acut - sunt precedate de hipoxemie şi de modificări radiologice: opacităţi hilar micro- şi macronodulare, imprecis delimitate, cu aspect de „fluture", edem interstiţial.

Edemul pulmonar acut este de cele mai multe ori consecinţa hiperhidratării, fiind însoţit de regulă şi de alte semne ale excesului lichidian: edeme, hipertensiune arterială etc.

Sindromul de detresă respiratorie acută (plamânul de şoc) se întâneşte în special în sepsis şi la politraumatizaţi şi reprezintă o formă de edem pulmonar acut care nu poate fi explicat de hipervolemie sau cauze cardiace. Pacienţii prezintă opacităţi pulmonare bilaterale şi hipoxie severă cu reducerea raportului dintre saturaţia în oxigen a sângelui şi proporţia oxigenului din aerul inspirat.

Infecţiile respiratorii sunt favorizate de scăderea rezistenţei imune, hipoventilaţie, decubitul prelungit, aspirarea secreţiilor gastrice. Bronhopneumonia este dificil de diferenţiat, clinic şi radiologic, de plămânul uremic sau de sindromul de detresă respiratorie acută, care se suprainfectează, de altfel, frecvent.

Manifestări digestive

Anorexia, greţurile, voma, sughiţul se datorează iritaţiei mucoasei digestive de către uree, amoniac (provenit din scindarea ureei) şi alte "toxine uremice". *Foetor-ul uremic* apare datorită eliminării crescute de uree prin mucoasa esogastrointestinală şi transformarea ei în amoniac.

Hemoragiile digestive – hematemeza, vărsăturile în "zaţ de cafea", melenă - se întâlnesc la 10-20% dintre pacienţii cu IRA, având ca substrat ulceraţii multiple şi superficiale la nivelul stomacului, intestinului subţire şi esofagului..Ulceraţii "de stress" apar mai ales la pacienţii şocaţi, traumatizaţi, cu arsuri extinse sau infecţii severe.

Pancreatita acută este o cauză importantă de IRA. Creşterea moderată a amilazelor, de 2-3 ori mai mult decât valorile normale, se observă şi fără pancreatită, datorită eliminării urinare deficitare a enzimei.

Modificări hematologice

Un grad moderat de *anemie* normocromă şi normocitară apare la scurt timp după instalarea retenţiei azotate. Valori foarte mici ale hemoglobinei şi hematocritului sugerează pierderi masive de sânge sau hemoliză.

Leucocitele pot crește ușor chiar şi în lipsa infecţiei. Trombocitele scad dmoderat, producţia lor medulară fiind deficitară.

Tulburările de coagulare survin la 20-60% dintre pacienţii cu IRA şi se exteriorizează prin hemoragii cutaneomucoase (epistaxis, hemoragii subconjunctivale, peteşii şi echimoze, hemoragii digestive). Cauzele sunt multiple:

- alterarea funcţiei trombocitare, cu prelungirea timpului de sângerare şi modificări ale testelor funcţionale trombocitare;
- eventuala coagulare intravasculară diseminată (CID);
- fragilitatea capilară;
- unele medicamente (dextran, heparină etc.).

Manifestări neuropsihice

Encefalopatia uremică se manifestă prin alterări de permeabilitate, slăbirea memoriei, a capacităţii de concentrare, depresie, halucinaţii, uneori agitaţie, tulburări de mers, tremurături, mioclonii, asterixis, obnubilare progresivă şi, în lipsa terapiei, convulsii şi comă. Edemul cerebral poate apare la bolnavii

hiperhidrataţi, cu hiposodemie şi hipoxemie prelungită.

Cauza care a iniţiat IRA poate determina, în paralel, alterări nervoase – de ex. în intoxicaţii cu etilenglicol, traumatisme craniocerebrale. Insuficienţa renală poate duce, în sine, la variate tulburări neuropsihice. Cele mai importante cauze iatrogene de suferinţă neuropsihică sunt supradozajul unor medicamente, de ex. barbiturice (care trebuie de altfel evitate complet), atropină etc. Dializa prea „eficientă” se poate însoţi de „sindromul de dezechilibru”, formă specială de edem cerebral: cefalee, convulsii tonicoclonice, tulburări de cunoştinţă până la comă.

Modificări ale tegumentelor şi mucoaselor, ţesutului celular subcutanat şi muşchilor

Tegumentele pacienţilor cu IRA sunt în general palide, datorită anemiei. Icterul este frecvent, în infecţii, în condiţii de hemoliză sau în afecţiuni hepatice.

Edemele sunt de obicei absente; prezenţa lor indică hiperhidratarea sau o nefropatie preexistentă. Masele musculare pot fi tumefiate şi dureroase – la pacienţii cu rabdomioliză. Starea de nutriţie a bolnavilor cu IRA este adesea precară.

Infecţiile

Infecţiile severe constituie o cauză importantă de IRA. Rezistenţa antiinfecţioasă a pacienţilor cu IRA este diminuată, ceea ce face ca IRA să se complice adesea cu infecţii variate - pulmonare, urinare, ale plăgilor operatorii - care agravează în cerc vicios suferinţa renală. Sepsa este frecventă la pacienţii cu IRA, mai ales la cei cu afecţiuni chirurgicale abdominale şi la politraumatizaţi, şi constituie una dintre cele mai frecvente cauze de deces. Punctul de plecare al infecţiilor este uneori iatrogen, de ex. catetere venoase sau peritoneale, sondajul vezicii urinare etc.

Tratamentul IRA

Identificarea şi protejarea pacienţilor „cu risc". Evitarea cauzelor potențiale de IRA

Printre factorii de risc ai IRA se numără depleţia volemică, insuficienţa renală preexistentă, vârsta înaintată, diabetul zaharat, afecţiunile hepatice sau cardiovasculare.

Depleţia volemică, chiar minimă, predispune la IRA de orice etiologie. Corectarea deficitelului volemic (de ex. prin administrare de ser fiziologic), este recomandat ori de câte ori se anticipează un deficit de perfuzie renală, de ex. înainte şi în timpul intervenţiilor chirurgicale. Refacerea volemiei trebuie să preceadă administarea de substanţe potenţial nefrotoxice.

Insuficienţa renală preexistentă precipită apariţia IRA - după substanţe de contrast iodate, antiinflamatoare nesteroidiene, aminoglicozide. Ignorarea deficitului funcţional renal preexistent îi expune pe pacienţii trataţi cu substanţe eliminate preponderent urinar, de ex. aminoglicozidie, la pericolul cumulării şi nefrotoxicităţii. Funcţia renală trebuie investigată sistematic înainte şi în cursul tratamentului cu aceste medicamente iar dozele trebuie reduse în caz de insuficienţă renală.

Vârsta înaintată diminuă progresiv clearance-ul creatininic şi creşte susceptibilitatea la noxe renale. *Diabetul zaharat*, icterul, bolile hepatice şi cardiovasculare amplifică pericolul de IRA ischemică, după substanţe de contrast iodate sau antiinflamatoare nesteroidiene.

Administrarea neindicată sau necontrolată a unor medicamente (anumite antibiotice, substanțe de contrast iodate, antiinflamatoare nesteroidiene, cisplatinum etc.) poate duce la leziuni renale și constituie probabil cea mai importantă cauză evitabilă de IRA.

Antibioticele aminoglicozidice (gentamicina, tobramicina, amikacina etc.)

trebuie folosite doar în infecţii severe, timp cât mai limitat şi numai dacă germenii identificaţi nu sunt sensibili la alte antimicrobiene. La pacienţii cu nefropatii preexistente, aminoglicozidele sunt permise doar in extremis şi în doze reduse, corespunzătoare funcţiei renale.

Substanţele de contrast iodate trebuie indicate cu mult discernământ; examinări alternative, de ex. ultrasonografia, sunt adesea suficiente. Se recomandă folosirea unei cantităţii minime de substanţă de contrast hipo- sau izoosmolară. Pericolul alterării bruşte a funcţiei renale este cel mai ridicat la diabetici, la cei cu insuficienţă renală cronică preexistentă sau cu mielom multiplu. Riscul producerii IRA este amplificat de hipovolemie, de repetarea investigaţiei la interval scurt de timp, de administrarea concomitentă de medicamente nefrotoxice.

Antiinflamatoarele nesteroidiene, inhibitoare ale prostaglandinelor, trebuie evitate, în măsura posibilului, la pacienţii cu afecţiuni renale, la hipotensivi sau hipovolemici. Medicamentele care acționează asupra sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II, sartani) trebuie administrate cu prudență la persoanele cu stenoză bilaterală de arteră renală.

Tratamentul IRA funcţionale

Suplinirea promptă a pierderilor lichidiene, restaurarea volemiei, corectarea hipotensiunii arteriale, tratamentul insuficienței cardiace şi a diverselor forme de şoc reprezintă tot atâtea măsuri de profilaxie a NTA.

Diureticele în IRA

Oliguria este una dintre manifestările evidente ale IRA şi nu este deloc surprinzător că au existat, de-a lungul anilor, numeroase încercări de a creşte volumul urinar al pacienţilor cu IRA cu ajutorul diureticelor.

Diureticele de ansă (dintre care cel mai utilizat este furosemidul) reduc transportul activ de NaCl în ansa Henle ascendentă. In consecinţă, diminuă necesarul energetic al tubilor și cresc oferta de oxigen către celulele tubulare proximale. Amplificând fluxul urinar, furosemidul ar preveni, de asemenea, obstrucția intratubulară.

Manitolul creşte volumul circulant, debitul cardiac şi perfuzia renală, evitând, la rândul lui, obstrucția intratubulară prin menținerea unui flux abundent.

In ciuda acestor efecte potențial favorabile, majoritatea studiilor arată că în IRA diureticele nu influențează pozitiv funcția renală, evoluția afecțiunii, necesarul de dializă sau supraviețuirea pacienților. La ora actuală, indicațiile administrării diureticelor în prevenirea sau tratarea IRA sunt foarte limitate.

Furosemidul este indicat la pacienții hiperhidratați, la cei cu hiperpotasemie sau hipercalcemie, precum și în IRA indusă de cristale

(aciclovir, metotrexat, ciprofloxacină etc.). Amplificarea diurezei uşurează tratamentul IRA, permițând un aportul lichidian mai mare și uşurând în acest fel nutriţia pacienţilor. Diureticele de ansă nu sunt eficiente la pacienții cu diureză foarte redusă și nu trebuie să se amâne instituirea dializei. Furosemidul se administrează de regulă i.v., intermitent sau în perfuzie continuă, în doze progresive (se poate ajunge până la aproximativ 500 mg/24 h). Medicamentul nu se administrează la pacienți hipovolemici.

In transplantul renal, ***manitolul*** ar reduce incidența IRA dacă este administrat înainte de revascularizație (perfuzie i.v., 50 g înainte de declamparea vaselor). Manitolul ar mai fi util, după unii autori, în IRA prin pigmenti (rabdomioliză cu mioglobinurie, hemoglobinurie). Substanța este contraindicată în oligoanurie.

Soluția de manitol se administrează doar dacă volumul urinar depășește 20 mL/oră. Efectul se testează cu o doza inițială de aproximativ 12 g, administrată în perfuzie i.v. în decurs de 5 minute. Dacă această cantitate nu crește volumul urinar cu peste 30-50 mL/oră, administrarea trebuie întreruptă, substanţa fiind renţinută în spaţiul extracelular. Dacă răspunsul este pozitiv şi volumul urinar excedează cifrele menţionate, administrarea manitolului poate fi continuată intermitent, în doze de cel mult 1 – 1,5 g/kg corp/24 ore, timp de 3-5 zile.

Efectele secundare ale diureticelor nu sunt neglijabile (pentru furosemid: hipovolemie, ototoxicitate - poate fi permanentă, nefrită interstiţială, potenţarea toxicităţii aminoglicozidelor; pentru manitol: încărcare volemică şi osmotică, leziuni osmotice ale celulelor tubulare renale, hiperkaliemie).

Diureticele economisitoare de potasiu (spironolactonă, amilorid, triamterenă) trebuie evitate, având în vedere pericolul de hiperkaliemie.

Tratamentul IRA constituite

Măsurile terapeutice din IRA pot fi împărţite schematic în două categorii: unele se adresează cauzelor şi mecanismelor IRA (tratament etiopatogenetic), altele încearcă să înlăture consecinţele uremiei asupra organismului (terapie simptomatică), permiţând supravieţuirea până la reluarea activităţii rinichilor. Intre acestea din urmă, metodele de suplinire renală ocupă un loc esenţial.

Tratamentul pacienţilor cu IRA parenchimatoasă este complex şi include, de la caz la caz, măsuri igienodietetice, medicamente, intervenţii chirurgicale şi variate tehnici de substituţie a funcţiei renale. Instituirea raţională a acestor posibilităţi presupune un diagnostic cât mai exact al substratului IRA, iar succesul tratamentului depinde de colaborarea interdisciplinară dintre nefrolog, specialist în terapie intensivă, urolog, chirurg etc.

Tratamentul etiopatogenetic al IRA

In anumite forme de IRA, funcţia renală nu îşi revine decât dacă se intervine prompt asupra cauzelor şi mecanismelor bolii renale. Tratamentul etiopatogenetic poate fi hotărâtor în glomerulonefrite, vasculite sau nefrite interstiţiale, precum şi în boli generale (hemopatii maligne, colagenoze, vasculite sistemice).

In NTA, tratamentul cauzelor (tulburări circulatorii, intoxicaţii, infecţii etc.) rămâne important, chiar dacă nu mai duce la remiterea imediată a leziunilor renale deja constituite. Persistenţa cauzei implică adesea un risc vital – de ex. şoc, sepsis – la care se adaugă pericolul de extindere a leziunilor renale. Perpetuarea tulburărilor hemodinamice sau a unor focare infecţioase se însoţeşte frecvent de persistenţa îndelungată a disfuncţiei renale.

Numeroași agenți farmacologici au fost folosiți în încercarea de a preveni NTA sau de a-i influența evoluția. In acest sens s-a încercat ameliorarea irigației intrarenale, prevenirea obstrucției intratubulare, accelerarea regenerării celulelor tubulare, atenuarea modificărilor inflamatorii. Până în acest moment, nici una dintre substanțele utilizate (dopamina în doze mici, fenoldopam, peptidul atrial natriuretic, eritropoietina, factorul inulinic de creștere – insulin growth factor, hormonii tiroidieni etc.) nu s-au dovedit a avea influență pozitivă, unele având chiar efect contrar.

Tratamentul simptomatic al IRA (combaterea efectelor insuficienţei renale asupra homeostaziei şi a funcţiei diverselor organe)

Un deziderat de bază al tratamentului IRA este minimalizarea efectelor pe care le are deficitul funcţional renal asupra homeostaziei şi a activităţii celorlalte organe. Acest obiectiv a devenit perfect realizabil cu posibilităţile terapeutice actuale, care reuşesc adesea să facă insuficienţa renală asimptomatică.

Nutriţia

Pacienţii cu IRA au nevoie de aproximativ 25-35 kcal/kg corp/zi, care se suplimentează în stările hipercatabolice.

Hidraţii de carbon. Glucidele trebuie să asigure o parte importantă din necesarul energetic al pacienţilor cu IRA (de la 20 până la 70% - la hipercatabolici). Aportul crescut de hidraţi de carbon favorizează „economisirea” proteinelor proprii, mai probabil ca urmare a reducerii necesarului de gluconeogeneză. Glucidele sunt importante şi pentru prevenirea acidocetozei de denutriţie, care exacerbează acidoza metabolică din IRA.

Proteinele. Raţia minimă de 0.5 g/ kg corp/ zi de proteine de calitate biologică înaltă, incluzând aminoacizi esenţiali, este obligatorie pentru

evitarea catabolizării proteinelor endogene. Acest regim hipoproteic este recomandat doar la pacienţii care nu sunt hipercatabolici, care nu au semne de malnutriţie proteică şi la care se apreciază că funcţia renală îşi va reveni în decurs de 1-2 săptămâni. O cantitate mai mare, până la 1-1.2 g proteine/kg corp/zi, se indică la cei hipercatabolici sau cu manifestări de denutriţie proteică. In condiţiile unei diete mai bogate în proteine cataboliţii azotaţi din sânge cresc mai rapid şi dializele trebuie făcute mai frecvent. Acest dezavantaj este însă contracarat de evitarea malnutriţiei, cu toate consecinţele sale.

Malnutriția proteică, frecventă în IRA, are cauze multiple: boala de baza (de ex. sepsis), degradarea proteică exagerată, aportul nutritiv deficitar, pierderile proteice. Proteinele sunt vitale pentru structura celulară şi funcţiile biochimice. Malnutriţia proteică deprimă imunitatea, respectiv sinteza de anticorpi, întârzie vindecarea plăgilor şi regenerarea rinichilor, creşte morbiditatea şi mortalitatea, prelungeşte convalescenţa.

Restricţia proteică constituia în trecut o adevărată dogmă a tratamentului nutriţional în IRA. Mai recent, atitudinea s-a schimbat radical şi proteinele sunt considerate o componentă obligatorie a alimentaţiei pacienţilor cu uremie acută. Această modificare de concepţie se datorează extinderii tratamentului de suplinire renală, care a înlăturat teama acumulării necontrolate a cataboliţilor proteici.

Calitatea proteinelor este cu atât mai înaltă cu cât conţin mai mulţi aminoacizi esenţiali. Din acest punct de vedere, proteinele de origine animală (din carne, ouă, brânză) au o valoare biologică superioară celor vegetale şi trebuie recomandate cu precădere la pacienţii cu IRA.

Lipidele sunt necesare în alimentaţia bolnavilor cu IRA, deoarece conţin acizi graşi „esenţiali”, care nu pot fi sintetizaţi în organism.

Tehnici de nutriţie în insuficienţa renală acută. In condiții de toleranță digestivă satisfăcătoare, alimentaţia orală este preferabilă. Administrarea hranei pe sondă digestivă (gastrică, duodenală sau jejunală) poate deveni necesară la pacienții cu funcţie gastrointestinală bună, dar incapabili să mănânce datorită anorexiei, greţurilor, lipsei de cooperare. Nutriţia parenterală totală este indicată la toţi cei care nu pot fi alimentaţi digestiv (cu diaree sau cu alterarea stării de conştienţă, neintubaţi şi cu pericol de aspiraţie traheobronşică). Cea mai utilizată cale de infuzare pentru nutriţia parenterală este cateterul venos central în teritoriul cav superior (prin vena jugulară internă şi mai rar subclavie).

Corectarea modificărilor hidroelectrolitice şi acidobazice

Apa

In IRA oligoanurică, aportul lichidian trebuie diminuat, pentru a preîntâmpina hiperhidratarea şi complicaţiile acesteia – edemul pulmonar

acut, hipertensiunea arterială, edemul cerebral.

Aportul lichidian permis zilnic la pacienţii echilibraţi volemic este de aproximativ 500 ml plus „pierderile” (urinare, digestive etc.). Intrările” şi „ieşirile” lichidiene ale pacienţilor cu IRA trebuie contabilizate cu stricteţe.

O persoană de 70 de kg pierde zilnic, prin perspiraţie insensibilă aproximativ 800-850 ml de apă. Aceste „ieşiri” sunt compensate parţial prin generarea de cca 300-350 ml apă endogenă, provenită din oxidarea grăsimilor şi proteinelor. In ansamblu rezultă deci un deficit de aproximativ 500 ml/zi, la care se adaugă „pierderile”pe alte căi: urinare, digestive etc. Nu trebuie uitat că pentru fiecare grad de febră peste 37^o se pierd cca. 300 - 500 ml apă pe zi.

Una dintre greşelile frecvente şi mai grave care se fac la pacienţii cu IRA este „forţarea diurezei” prin infuzii lichidiene abundente. Este însă bine stabilit că leziunile renale o dată instalate nu pot fi influenţate prin aport hidrosalin excesiv, care nu face decât să expună pacienţii la riscurile hiperhidratării.

In caz de hiperhidratare, prima măsură care trebuie aplicată este restricția lichidiana. La oligurici, hiperhidratarea este greu de tratat: diureticele sunt deseori ineficiente, chiar și la doze mari. Dializa rămâne metoda de elecţie pentru tratamentul hiperhidratării refractare. Metoda permite de asemenea o oarecare liberalizare a aportului lichidian, ușurând nutriția pacienților.

In faza poliurică a NTA, aportul lichidian trebuie să fie abundent. Deoarece pacienţii sunt adesea incapabili să ingere cantitatea de lichide necesară compensării pierderilor renale, perfuzarea se impune adesea. Pe de altă parte nu este însă de dorit ca un aport lichidian prea amplu să întreţină o diureză excesivă („poliurie întreţinută”).

Sodiu

Hiposodemia cu hipervolemie (hipotonia ”de diluție”, prin hiperhidratare - cea mai frecventă formă de perturbare a metabolismului sodiului în IRA) impune în primul rând limitarea strictă a aportului de apă sub orice formă (lichide per os sau perfuzabile, alimente cu conţinut bogat în apă). Hiponatremia severă (Na sub 125-120 mEq/L) reprezintă o urgenţă majoră. La oligoanurici și cu exces de volum circulant, dializa rămâne singura soluție de îndepărtare a excedentului lichidian și de creștere concomitentă a natremiei. La pacienții cu diureză satisfăcătoare se poate încerca administrarea intravenoasă de soluţie hipertonă de NaCl (3%) şi diuretice, în condiţii de monitorizarea strictă hemodinamică şi electrolitică. Administrarea de NaCl trebuie făcută cu precauție, având în

vedere riscul de încărcare volemică și de edem pulmonar acut. Corectarea prea rapidă a sodemiei poate duce la o complicaţie redutabilă, demielinizarea cerebrală (pontină sau extrapontină), cu alterarea stării de cunoștință, tetraplegie, paralizie pseudobulbară şi comă.

In *hiposodemia cu hipovolemie*, care însoţeşte pierderile excesive de sodiu faţă de apă (deshidratarea hipotonă – de ex. la bolnavii cu vărsături sau diaree), reechilibrarea se face cu ajutorul soluțiilor de NaCl (sau NaHCO3, în funcţie de status-ul acidobazic al pacientului). NaCl se administrează preferențial ca ser fiziologic; doar în hiposodemiile majore se recurge la soluţii mai concentrate. Cantitatea este dependentă de ameliorarea parametrilor volumului extracelular, cu atenţie deosebită la evitarea supraîncărcării volemice.

Potasiu

Hiperpotasemia. Complicaţie frecventă a IRA, hiperpotasemia este redutabilă mai ales prin aritmiile cardiace severe pe care le poate antrena. Combaterea hiperkaliemiei se bazează în principiu pe:

- suprimarea aportului (alimentar, medicamentos);
- facilitarea eliminării (dializă; diuretice; răşini schimbătoare de ioni, laxative);
- favorizarea intrării K din spaţiul extracelular în cel intracelular (insulină + glucoză; perfuzii cu bicarbonat); agonişti β_2 ;
- antagonizarea K la nivelul membranelor celulare (săruri de Ca).

In hiperpotasemiile severe, cu K seric peste 6.5 mEq/l şi/sau modificări electrocardiografice, se administrează de urgenţă în perfuzie săruri de Ca, insulină + glucoză, bicarbonat de Na. Se pot utiliza și agonişti β_2 (albuterol - dacă nu există contraindicaţii). Efectul terapeutic este temporar, deoarece capitalul potasic din organism nu este redus prin aceste măsuri. In paralel se impune îndepărtarea potasiului prin dializă. Răşinile schimbătoare de ioni, de ex. polistiren sulfonat de Na sau Ca (Kayexalate, Resonium) se administrează pe cale orală sau în clismă; în intestin ele leagă potasiul eliberând Na sau Ca. Efectul se instalează după mai multe doze, pe parcursul mai multor ore sau zile, având un rol limitat în combaterea hiperpotasemiei acute.

Hipopotasemia. In condiţii de oligoanurie, hipopotasemia este rară şi aproape întotdeauna consecinţa pierderilor digestive. Substituția este necesară dacă K seric este semnificativ scăzut (sub 3 - 2.5 mEq/l), la pacienți cu modificări electrocardiografice sau instabilitate electrică a inimii, sau când se anticipează scăderea bruscă a K seric, de ex. prin corectarea acidozei şi hiperglicemiei la diabetici.

La oligurici, la care eliminarea potasiului este oricum deficitară, administrarea acestui ion implică riscul major al tranziției către hiperpotasemie, cu consecinţe potenţial fatale. Corectarea potasiului trebuie să fie prudentă mai ales dacă nu dializa nu este imediat disponibila („este incomparabil mai uşor să administrezi potasiu decât să îl extragi din pacient !!!").

In decursul fazei poliurice a NTA, pierderea urinară de K este adeseori masivă. In aceste circumstanţe, corectarea hipopotasemiei este obligatorie.

Calciu, fosfor şi magneziu

Hipocalcemia poate fi corectată prin reducerea nivelului fosfaţilor serici. Administrarea sărurilor de calciu, de ex. gluconat 10% până la 30 ml pe zi, este justificată doar în hipocalcemiile severe, sub 3.5 - 3 mEq/l, însoţite de semne clinice de tetanie.

Hipercalcemia poate impune hemodializa, dacă bolnavii sunt oligoanurici.

Hiperfosfatemia se tratează prin restricţie alimentară de fosfaţi (brânzeturi, carne), la nevoie prin administrarea de fixatoare intestinale de fosfaţi (carbonat sau acetat de calciu, sevelamer, carbonat de lantaniu). La pacienții cu hiperfosfatemie severă (8–10 mg/dL) și hipocalcemie simptomatică, dializa corectează ambele diselectrolitemii.

Pentru prevenirea *hipermagneziemiei* se vor fi evita sărurile de magneziu (MgO, $MgSO_4$ pe os sau parenteral).

Echilibru acidobazic

In IRA, acidoza moderată, cu bicarbonatul plasmatic peste 20 mEq/l, nu necesită corectare. Acidoza severă se tratează cu bicarbonat (în general 2.1 sau 4.2 g/dl, respectiv 0.25-0.5 molară), administrat în perfuzie lentă, cu atenţie la complicaţiile potenţiale ale administrării: alcaloză metabolică, hipocalcemie, hipopotasemie, supraîncarcare volemică. Dializa rămâne tratamentul de elecţie al acidozei la pacienţii oligoanurici hiperhidrataţi.

Manifestări cardiovasculare

In *prezenţa tulburărilor de ritm cardiac* este necesară corectarea cauzelor: diselectrolitemie (K, Ca, Mg), variaţii de pH sanguin, hipoxie, miocardită. Dializa se impune de urgenţă în hiperkaliemia severă – peste 6.5 mEq/l – cu modificări ECG (unde T înalte şi ascuţite, alungirea complexului QRS, dispariţia undei P, aritmii). *Pericardita* reprezintă o indicaţie absolută de dializă.

Insuficienţa cardiacă este de cele mai multe ori consecinţa hiperhidratării:

edemul pulmonar acut răspunde adesea spectacular la reducerea volumului extracelular prin dializă cu ultrafiltrare. *Hipertensiunea arterială* cedează de regulă o dată cu înlăturarea hiperhidratării.

Manifestări respiratorii

In *edemul pulmonar acut*, reducerea volumului extracelular reprezintă una dintre măsurile de primă urgenţă, alături de oxigenoterapie, morfină, nitraţi. Depleţia volemică nu este însă uşor de realizat în condiţii de oligoanurie, când răspunsul la diuretice este în cel mai bun caz modest. Dializa ameliorează spectacular insuficienţa respiratorie din hiperhidratările severe şi *plămânul uremic.*

Tratamentul *infecţiilor respiratorii* (bronhopneumonie etc.) va ţine seama de particularităţile antibioterapiei din insuficienţa renală cu dializă. Alte cauze potenţiale ale acestor manifestări (boli digestive, colecţii abdominale postoperatorii, hiposodemie) trebuie căutate şi tratate.

In hemoragiile digestive sunt recomandate medicamentele antacide şi antisecretorii. Substanţele antagoniste H_2 – cimetidină, ranitidină, famotidină etc. – şi inhibitorii pompei de protoni – omeprazol, lansoprazol etc. - sunt recomandaţi în ulcerul gastroduodenal dar şi în leziunile difuze ale mucoasei digestive. Alte măsuri importante sunt tratamentul şocului, insuficienţei respiratorii, acidozei şi tulburărilor de coagulare, antibioterapia (în septicemii), asigurarea unui status nutriţional adecvat şi, la nevoie, transfuziile de sânge sau de masă eritrocitară. Dializele frecvente şi precoce au efect pozitiv în hemoragiile digestive din ulceraţiile gastrointestinale difuze, corectând atât tulburările de coagulare legate de uremie, cât şi hiperkaliemia rezultată din autodigestia sângelui din lumenul digestiv.

Modificări hematologice

Tratamentul *anemiei* presupune în primul rând influnenţarea cauzelor: hemoragii, infecţii etc. Transfuziile de sânge/masă eritrocitară pot fi necesare. In privința coagulării intravasculare diseminate, înlăturarea cauzelor declanșatoare reprezintă cea mai importantă măsură terapeutică (de ex. golirea conţinutului uterin sau chiar histerectomia, în apoplexia uteroplacentară, avortul toxicoseptic, fătul mort intrauterin; excizia focarului infecţios şi antibioterapia în septicemii etc.).

Complicaţii infecţioase

Deficitul imun al pacienţilor cu IRA îi expune la un risc crescut de infecţie. In aceste condiţii, profilaxia antiinfecţioasă reclamă o atenţie

particulară. Cateterele şi şunturile intravasculare vor fi introduse şi întreţinute strict aseptic. Manoperele instrumentale pe tractul urinar vor fi indicate cu multă precauţie; după ce diagnosticul de IRA a fost stabilit, cateterismul vezical va fi evitat. Pentru preîntâmpinarea infecţiilor pulmonare (pneumonie hipostatică, bronhopneumonie) se recomandă exerciţii respiratorii sistematice (inspiraţii profunde, tuse provocată), fizioterapie, evitarea decubitului prelungit. In vederea prevenirii escarelor, pacienţii imobilizaţi la pat pe o perioadă mai îndelungată trebuie menţinuţi în condiţii de igienă riguroasă: ei trebuie poziţionaţi pe saltele speciale sau colac gonflabil şi mobilizaţi pasiv.

Tratamentul cu substanţe antimicrobiene are anumite particularităţi în IRA.

In măsura posibilului vor fi evitate antibioticele nefrotoxice, în special aminoglicozidele (kanamicina, gentamicina, amikacina, tobramicina etc.), iar dintre antimicotice, amfotericina B. In infecţii severe cu germeni rezistenţi la alte substanţe durata tratamentului nu va depăşi strictul necesar.

Numeroase antibiotice şi chimioterapice se excretă preponderent urinar şi dozele trebuie reduse corespunzător diminuării funcţiei renale, evaluată prin rata de filtrare glomerulară. Pentru ajustarea posologiei se recurge la prelungirea timpului dintre administrări (extinderea intervalului) sau la diminuarea cantităţii per doză (reducerea dozelor).

La pacienții cu IRA și fluctuație rapidă a funcției renale, rata de filtrare glomerulară se determină ”clasic” prin măsurarea creatininei din sânge și urina adunată pe o periodă bine determinată de timp (NU se folosesc formulule de calcul care iau în considerare numai nivelul seric al creatininei !!!).

In cazul în care principiul ajustării dozelor în insuficienţa renală nu este respectat şi substanţele sunt administrate în cantităţi uzuale pentru funcţia renală normală, pacientul este expus la riscul unor efecte secundare severe, de ex. accentuarea leziunilor renale, surditate, tulburări nervoase. Măsurarea concentraţiei serice este utilă la antibioticele cu limite terapeutice înguste, de ex. vancomicină sau aminoglicozide.

Indicaţiile şi momentul iniţierii terapiei de suplinire renală

In IRA, dializa sau hemoperfuzia se impune în prezenţa *simptomelor de uremie* (în special pericardita, neuropatia sau degradarea status-ului mental fără o altă explicaţie) sau a unor *perturbări severe ale echilibrului hidric, electrolitic sau acidobazic* (hiperhidratare, hiperpotasemie, acidoză), refractare la alte tipuri de tratament. La pacienţi oligurici, necesitatea de a administra cantităţi crescute de

lichide pentru asigurarea unei nutriţii adecvate poate constrânge, de asemenea, la iniţierea acestui tip de tratament (tab.).

Ureea serică peste 180–200 mg/ dL și creatinina peste 7-8 mg/dL este considerată de majoritatea autorilor ca fiind pragul peste care trebuie începută terapia de suplinire renală chiar și în lipsa indicațiilor de mai sus. La pacienții cu IRA după chirurgie cardiacă sau traumatisme s-a dovedit că rata de supravieţuire creşte semnificativ dacă ureea este menţinută constant sub valori de aproximativ 150 mg/ dL.

Nivelul seric al ureei sau creatininei la care ar trebui iniţiată dializa rămâne controversat. Ipoteza că prognosticul pacienţilor cu IRA poate fi îmbunătăţit prin dializă precoce şi intensivă („profilactică"), care să menţină ureea sub 150-200 mg/dl şi să prevină apariţia semnelor de uremie acută, nu a fost confirmată convingător. Pe lângă consecinţele pozitive, tratamentele de substituţie a funcţiei renale, în special hemodializa clasică, au şi inconveniente, care pot chiar agrava evoluţia: hipotensiune arterială, reducerea diurezei, activarea complementului.

Tab.12 Indicaţiile tratamentului de substituţie renală în IRA

Când există simptome de uremie (pericardită; neuropatie fără altă explicaţie: letargie, somnolenţă, obnubilare, comă, asterixis, tremurături, mioclonii, convulsii; tulburări digestive: greţuri, vomă, gastrită hemoragică, ileus; diateză hemoragică prin disfuncţie trombocitară uremică)
In prezenţa unor tulburări hidroelectrolitice şi acidobazice severe şi refractare la alte terapii - hiperhidratare refractară sau progresivă; - hiposodemie importantă prin aport excesiv de apă („intoxicaţie cu apă") la pacienţi cu oligurie rezistentă la diuretice; - hiperpotasemie necontrolabilă prin alte mijloace (K seric peste 6.5 mEq/l, mai ales când e însoţită de modificări ECG), - acidoză metabolică severă la pacienţi oligurici
Inrăutăţire progresivă a funcţiei renală, cu ureea serică peste aproximativ 180-200 mg/dl (sau clearance creatininic măsurat prin colectarea urinii sub aproximativ 10 ml/min)

Evoluţie, prognostic

Prognosticul IRA depinde de mulţi factori, dintre care cei mai importanţi sunt boala de bază şi afecţiunile asociate. Formele apărute în cadrul unei insuficienţe pluriorganice, la pacienţi trataţi în secţiile de terapie intensivă, sunt grevate de mortalitate de până la 50-60%. Rata înaltă a mortalităţii a continuat în ultimele decenii, în pofida progreselor semnificative privind tratamentul de suplinire renală, şi se datorează în principal morbidității associate (pacienţii decedează "în" şi nu "prin" insuficienţă renală).

NTA este reversibilă în proporţie de 90%, în general "ad integrum".

Doar o mică parte dintre NTA grave, în special cele ischemice, cu ruperea membranelor bazale tubulare, dezvoltă leziuni cronice şi insuficienţă renală progresivă.

Boala cronică de rinichi/ Insuficienţa renală cronică

In jur de 10% din populaţia globului suferă de boli renale. Aproximativ jumatătate din aceşti pacienţi au un grad variabil de alterare a funcţiei renale. Nefropatiile cronice constituie o importantă problemă de sănătate publică, datorită consecinţelor severe - insuficienţă renală, boli cardiovasculare - şi a costurilor foarte ridicate ale tratamentului cu dializă sau transplant.

În ţările în care tratamentul de suplinire renală se aplică fără restricţii, incidenţa pacienţilor dializaţi şi transplantaţi reflectă, într-o mare măsură, incidenţa nefropatiilor cronice ajunse în stadiu uremic. Conform rapoartelor Societăţii Europene de Dializă şi Transplant (EDTA), incidenţa anuală a numărului de pacienţi care intră în tratament de substituţie renală în diverse ţări europene este în jur de 120. Prevalenţa pacienţilor cu nefropatii cronice tinde să se amplifice, o dată cu îmbătrânirea generală a populaţiei şi cu creşterea frecvenţei nefropatiei diabetice.

Diagnosticul precoce al afecţiunilor renale cronice permite, în multe situaţii, un tratamentul capabil să încetinească evoluţia şi să reducă rata complicaţiilor.

Definiţii, stadializare

Noţiunea de ***„boală cronică de rinichi”*** (BCR) include orice suferinţă care interesează rinichii pe termen lung şi care poate duce la pierderea progresivă a funcţiilor renale. Mai concret, se poate vorbi de BCR atunci când există *semne de afectare renală*, *structurală* şi/sau *funcţională*, cu o durată de *cel puţin 3 luni*. Principalii markeri de *afectare renală* sunt anomaliile persistente ale compoziţiei urinii (mai ales proteinurie, dar şi hematurie - de origine renală), modificările rinichilor observate la studiile imagistice (ex. micşorarea semnificativă a rinichilor) şi/sau scăderea ratei de filtrare glomerulară, respectiv a clearance-ului creatininic.

*Termenul de BCR (**c**hronic **k**idney **d**isease, CKD) şi stadiile evolutive ale acesteia au fost recent definite de un grup de experţi, la solicitarea Fundaţiei Naţionale a Rinichiului (National Kidney Foundation - NKF) din Statele Unite. Concluziile acestui grup de lucru, făcute publice în cadrul ghidurilor K/DOQI (**K**idney **D**isease **O**utcome **Q**uality **I**nitiative), sunt acceptate internaţional. Termenul „popular” de „boală cronică de rinichi” (şi nu „nefropatie” sau „boală renală”) a fost ales în mod deliberat, pentru a fi înţeles nu numai de medici, dar şi de orice pacient. O completare a ghidurilor a fost făcută recent*

*de către un grup lărgit de lucru, KDIGO (**K**idney **D**isease **I**mproving **G**lobal **O**utcome).*

BCR evoluează variabil, în funcţie de etiologie şi substratul morfopatologic. Unele forme se pot stabiliza, spontan sau sub tratament, majoritatea însă sfârşesc prin distrugerea lentă a rinichilor, de regulă pe parcursul mai multor ani sau decenii. Diminuarea progresivă a filtrării glomerulare duce la *retenţia cataboliţilor azotaţi* în sânge (creatinina, ureea etc.), denumită ***azotemie***. Pe măsură ce rata filtrării glomerulare scade şi nivelul seric al cataboliţilor azotaţi creşte, boala devine mai gravă şi simptomatologia mai evidentă. In final se poate ajunge la ***uremie***, denumire sub care este cunoscut *sindromul biochimic (retenţie azotată majoră) şi clinic (manifestări din partea tuturor organelor şi sistemelor) care caracterizează insuficienţa renală severă, netratată.*

Termenul de uremie datează din perioada când se presupunea că nivelul crescut de uree din sânge este responsabil de tabloul clinic al insuficienţei renale severe. Noţiunea se păstrează, deşi în prezent se ştie că retenţia de uree este responsabilă de simptome mai curând minore, cum ar fi greţurile. Fiziopatologia uremiei este complexă şi implică, pe lângă perturbările funcţiei excretorii a rinichilor, anomalii metabolice şi endocrine.

Stadializarea bolilor cronice de rinichi se face în funcţie de rata de filtrare glomerulară (calculată prin formule, în funcţie de creatinina serică şi vârsta pacienţilor).

*Rata de filtrare glomerulară poate fi determinată şi direct, cu ajutorul clearance-ului creatininic clasic, prin măsurarea concentraţiei de creatinină din sânge şi din urina colectată pe o perioadă bine determinată de timp. Ghidurile recomandă însă calcularea indirectă, cu ajutorul formulelor de calcul, cea mai recent recomandată fiind **CKD-EPI** – de la Chronic Kidney Disease **Epi**demiology Collaboartion" (pentru copii se foloseşte formula **Schwarz**). Formulele respective pot fi uşor calculate cu ajutorul computerelor (v. diversele site pe internet – ex.). Formulele se pot aplica doar în condii de funcţie renală stabilă.*

Evoluţia bolii cronice de rinichi este împărţită, în clasificarea K/DOQI, în 5 stadii (v.tab.):

-stadiul 1: leziuni renale cu filtrare glomerulară normală, peste 90 ml/min;
-stadiul 2: filtrare glomerulară uşor scăzută, între 89 – 60 ml/min;
-stadiul 3: filtrare glomerulară moderat scăzută, între 59-30 ml/min;
-stadiul 4: filtrare glomerulară sever redusă, între 29 –15 ml/min;
-stadiul 5: filtrare glomerulara sub 15 ml/min; în acest stadiu apare tabloul clinic de „uremie".

*Noţiunea de **boală renală în stadiu terminal** („end stage renal disease" - ESRD) are conotaţii*

administrative, fiind folosit de asigurările medicale din Statele Unite la pacienţii cu IRC avansată, care necesită tratament de suplinire renală (dializă sau transplant).

Scăderea continuă, de durată şi ireversibilă a funcţiilor renale, în primul rând a filtrării glomerulare (dar şi a funcţiilor tubulare şi endocrine) este desemnată ca ***insuficienţă renală cronică*** (IRC). Termenul corespunde stadiilor 3-4-5 de evoluţie a BCR.

Etiologie

Principalele boli renale care duc la alterarea cronică a funcţiei renale sunt glomerulopatiile (primare şi secundare), nefroscleroza hipertensivă, nefropatia diabetică, nefritele interstiţiale infecţioase şi neinfecţioase, nefropatiile ereditare. În ultimii ani, incidenţa nefropatiilor diabetice şi hipertensive a crescut semnificativ, în timp ce pielonefritele cronice au devenit mai rare.

Referitor la bolile de bază ale pacienţilor dializaţi sau transplantaţi în România sfârşitului de an 2007, raportul EDTA menţionează glomerulonefritele (27,8 %), pielonefritele (17,9 %), boala polichistică renală (8,7 %), nefropatia diabetică (8,1 %). Pentru comparaţie, nefropatia diabetică înregistra 26,2 % în Finlanda şi 21,1 % în Austria.

In BCR avansată, în care o mare parte a parenchimului renal este înlocuită cu ţesut fibros, natura exactă a bolii de bază este greu sau imposibil de stabilit (boală renală cronică neclasificabilă, *„scleroză renală”*).

Tab. Principalele tipuri etiologice de BCR

Glomerulopatii (în afara nefropatiei diabetice)
Primare (ex. glomeruloscleroză focală şi segmentală, nefropatie cu IgA, glomerulopatie membranară, membranoproliferativă)
Secundare (ex. lupus eritematos sistemic, vasculite, amiloidoză etc.)
Nefropatie diabetică
Nefropatii vasculare
Nefroscleroză hipertensivă, nefropatie ischemică (obstrucţie a arterei renale)
Nefropatii tubulointerstiţiale
Infecţioase (pielonefrită cronică, tuberculoză renală),
Neinfecţioase: toxice (după antibiotice, analgetice, antiinflamatoare nesteroidiene, metale grele), metabolice (ex. nefropatie hipercalcemică), hemopatii (ex. mielom), sarcoidoză, nefropatie balcanică
Nefropatii ereditare
Boală renală polichistică, boală chistică medualară
Nefropatii obstructive
Afecţiuni ale prostatei, nefrolitiază

Fiziopatologie

Iniţierea leziunilor renale

In BCR, *leziunile iniţiale* sunt determinate de *afecţiunea cauzală* (de ex. în majoritatea glomerulonefritelor leziunile sunt de tip inflamator, mediate imunologic ; în boala polichistică renală, chisturile dislocă parenchimul renal normal). In anumite afecţiuni, procesul distructiv iniţial poate continua timp îndelungat, neîntrerupt sau în pusee (de ex. în lupusul eritematos sistemic), scoţând progresiv din funcţie un număr din ce în ce mai mare de nefroni.

Modificări compensatorii: hiperfuncţia şi hipertrofia nefronilor restanţi, adaptarea funcţiilor tubulare

Reducerea numărului de corpusculi renali se însoţeşte de hiperfuncţia şi hipertrofia nefronilor restanţi, care încearcă să compenseze, în acest fel, pierderea renală globală (teoria nefronilor restanţi). Fluxul sanguin glomerular şi presiunea intraglomerulară cresc, ducând la amplificarea filtrării per glomerul restant. La hiperfiltrarea glomerulară contribuie şi creşterea în volum a glomerulilor, vizibilă histologic.

Creşterea presiunii intraglomerulare se realizează în principal prin vasodilataţia arteriolei aferente (care se produce ca urmare a reducerii fluxului intratubular către macula densa şi *activării feedback-ul glomerulotubular). Angiotensina II contribuie la creşterea presiunii din capilarele glomerulare, exercitându-şi efectul vasoconstrictor mai ales asupra arteriolei eferente, şi mai puţin asupra celei aferente. Presiunea intracapilară creşte şi datorită transmiterii hipertensiunii sistemice (frecventă în boala renală cronică).* ***Hipertrofia nefronilor*** *este mediată de molecule vasoactive, de citokine şi de factori de creştere.*

La nivelul tubilor renali, adaptarea se face prin reducerea absorbţiei şi/sau amplificarea secreţiei pentru anumite substanţe (fosfaţi, hidrogen-ioni, sodiu, potasiu, acid uric). Creşterea excreţiei fracţionate a sodiului explică de ce retenţia hidrosalină nu apare o bună perioadă de timp.

Datorită acestor mecanisme adaptative, funcţia renală se poate menţine în limite aproape normale timp îndelungat. In acest interval pacienţii sunt de regulă asimptomatici. La un moment dat, când numărul de nefroni rămaşi scade sub aproximativ 50%, pierderea nu mai poate fi compensată şi substanţele eliminate renal, cum sunt cataboliţii azotaţi (dintre care creatinina şi ureea sunt doar nişte indicatori mai uşor de dozat), încep să se acumuleze în organism. Concentraţia acestor substanţe nu creşte însă numai în sânge, ci şi în filtratul glomerular,

favorizându-le astfel eliminarea. In acest mod se stabileşte, pentru o perioadă limitată, un nou echilibru între producere şi eliminare, cu "preţul" creşterii moderate a concentraţiei substanţelor respective (compensare parţială prin "retenţie azotată fixă").

Atunci când masa de nefroni funcţionali scade sub cca. 30%, deficitul funcţional renal devine evident, culminând cu manifestările pluriorganice din uremie, la valori ale filtrării glomerulare sub aproximativ 15 ml/min.

Factori de progresiune secundară în BCR

Pe lângă acţiunea benefică, ***hiperfiltrarea***, intensificarea fluxului de sânge şi ***hipertensiunea intraglomerulară*** au însă şi efecte negative, „suprasolicitând" corpusculii renali rămaşi şi distrugându-i lent, *chiar şi atunci când factorul cauzal iniţial a devenit de mult inactiv*. Cu alte cuvinte, "preţul" adaptării nefronilor restanţi la reducerea masei renale globale este distrugerea lor progresivă.

Principalii ***factori de progresiune secundară în BCR*** sunt - alaturi de hiperfuncţia şi hipertrofia nefronilor restanţi - ***proteinuria, hiperlipemia, retenţia de fosfaţi, acidoza, leziunile renale tubulointerstiţiale.*** Toţi aceştia contribuie la apariţia unor leziuni de glomeruloscleroză, iniţial segmentală şi focală, ulterior generalizată.

Cunoaşterea factorilor de progresiune secundară din BCR este deosebit de importantă: combaterea acestora poate să oprească sau cel puţin să încetinească extinderea leziunilor renale.

Hipertensiunea din capilarele glomerulare *determină leziuni renale pe mai multe căi:*

-induce disfuncţii ale celulelor endoteliale;

-favorizează depunerea subendotelială de moleculele mari (IgM, fibrinogen, componente activate ale complementului); acestea formează depozite hialine, responsabile de îngustarea progresivă a lumenul capilar;

-contribuie la trecerea proteinelor din sânge în mezangiu;

-presează asupra celulelor mezangiale, stimulându-le secreţia de citokine şi matrice; expansiunea mezangială constituie un pas important către fibrozarea glomerulilor.

Glomeruloscleroza este favorizată şi de angiotensina II, care are acţiune fibrogenetică şi induce secreţia de peptide chemotactice.

Hipertrofia ghemului glomerular *se produce prin creşterea volumului, dar nu şi a numărului de celule. Ca urmare, celulele epiteliale ale capsulei Bowman (podocitele) se îndepărtează unele de celelalte, contactul normal dintre prelungirile podocitare se pierde, unele celule se desprind de pe membrana bazală glomerulară, lăsând în urmă zone denudate. Această „podocitopatie" contribuie, alături de creşterea presiunii efective de filtrare, la proteinurie, frecventă în stadiile avansate ale BCR.*

Proteinuria *duce la acumularea de albumine şi imunoglobuline în reticulul endoplasmatic al celulelor tubulare. Ca răspuns la "supraîncăcarea" lor cu proteine, celulele tubulare secretă substanţe proinflamatorii, care atrag monocitele - sursă*

importantă de substanţe proinflamatorii (citokine, chemokine, factori de creştere). Monocitele stimulează proliferarea celulelor învecinate, sinteza de matrice mezangială şi fibroză tubulointerstiţială.

Hiperlipemia *este frecventă la pacienţii cu BCR, în special la cei cu sindrom nefrotic. Pe lângă accelerarea aterosclerozei, hiperlipemia pare să contribuie direct la leziunile*

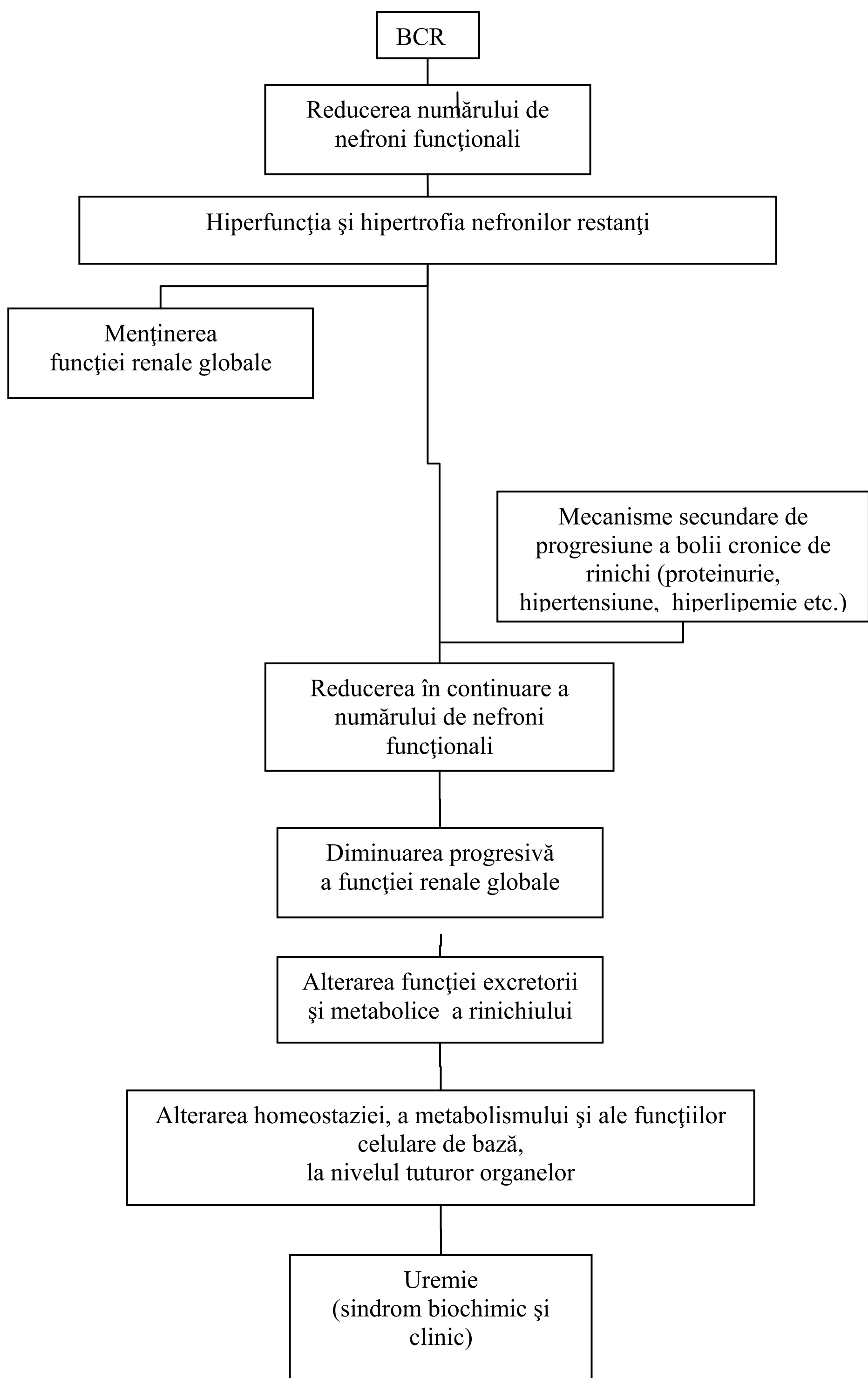


Fig. Fiziopatologia BCR

renale. Mezangiul posedă receptori pentru lipide (LDL), a căror activare stimulează proliferarea celulară, secreţia de factori chemotactici pentru macrofage, sinteza de fibronectină (componentă a matricei extracelulare) şi de specii reactive de oxigen.

***Retenţia de** fosfaţi duce la formarea de fosfaţi de calciu, care precipită în interstiţiul renal, unde declanşează o reacţie inflamatorie cronică, cu fibroză interstiţială şi atrofie tubulară.*

***Acidoza metabolică** stimulează secreţia de hidrogen-ioni şi amoniu; acumularea ionilor de amoniu în interstiţiul renal activează complementul şi determină lezuni tubulointerstiţiale.*

***Suferinţa tubulointerstiţială** (atrofie, dilatare şi obstrucţie tubulară; fibroză interstiţială) se întâlneşte, în grad variabil, în toate formele de BCR. Leziunile tubulare cronice duc la distrugerea retrogradă a întregului nefron. Gradul alterărilor tubulointerstiţiale reprezintă cel mai bun indicator prognostic în BCR.*

***Retenţia de fosfaţi** poate contribui la alterările morfofuncţionale renale, prin precipitarea sărurilor de fosfaţi de calciu în interstiţiul renal, cu declanşarea unei reacţii inflamatorii, fibroză interstiţială şi atrofie tubulară.*

*Progresiunea bolilor cronice de rinichi depinde şi de **factori genetici** (de ex. gradul de activitate al enzimei de conversie a angiotensinei reprezintă un factor de risc pentru insuficienţa renală şi este determinat genetic).*

Consecinţele reducerii funcţiei renale: tulburările de excreţie şi metabolice

Rinichii au o activitate complexă, atât excretorie (eliminarea de „toxine" rezultate din catabolism, eliminarea apei, a unor electroliţi) cât şi metabolică (sinteza unor hormoni, cum ar fi eritropoietina, calcitriolul, renina, unele prostaglandine, degradarea altora, de ex. PTH, calcitonină, insulină etc). Toate funcţiile renale sunt perturbate în IRC.

Alterarea funcţiei excretorii a rinichiului. „Toxinele" uremice

Majoritatea lipidelor şi glucidelor din organism pot fi metabolizate până la apă şi bioxid de carbon, acesta din urmă fiind îndepărtat pe cale pulmonară. Prin contrast, cataboliţii proteinelor (uree, compuşi guanidino, homocisteină, fenoli, indoli, molecule cu greutate moleculară medie – „middle molecules" etc.) se elimină în mare parte prin rinichi. Aceşti cataboliţi sunt retenţionaţi la pacienţii cu insuficienţă renală avansată Ele contribuie la manifestările uremiei, fiind denumite generic „toxine uremice".

Ureea este parţial responsabilă de sindromul dispeptic al pacienţilor uremici. Compuşii guanidino au rol în producerea tulburărilor neurologice (convulsii) şi hemodinamice; acidul guanidinosuccinic contribuie la tulburările de coagulare din uremie. Homocisteina este un factor de risc pentru ateroscleroză.

Compuşii azotaţi cu greutate moleculară între 5-12 kdaltoni reprezintă aşa-

numitele "middle molecules". β-2-microglobulina se depune sub formă de amiloid la pacienţii dializaţi. Produşii finali de glicozilare avansată au un efect proinflamator. Parathormonul în exces este considerat o "toxină" uremică, deoarece duce la creşterea anormală a nivelului calciului din lichidul intracelular (citosol). Acumularea leptinei contribuie la greaţa pacienţilor uremici.

Alterarea rolului endocrin şi metabolic al rinichiului

Rinichiul constituie principala sursă de eritropoietină şi organul în care are loc hidroxilarea finală a vitaminei D. Anemia şi osteodistrofia renală sunt explicate în mare măsură prin deficitul acestor hormoni.

Hipersecreţia de renină şi diminuarea sintezei renale de prostaglandine şi bradikininelor contribuie la hipertensiunea arterială.

Rinichiul reprezintă, în plus, organul în care sunt catabolizaţi anumiţi hormoni, cum ar fi prolactina şi insulina, a căror nivel poate creşte în BCR.

In uremie se înregistrează perturbări ale metabolismului proteinelor, hidraţilor de carbon şi lipidelor, utilizarea tisulară a energiei este defectuoasă. Bilanţul azotat este negativ, există o stare hipoanabolică, de hipercatabolism tisular.

Transportul ionic prin membranele celulare este de asemenea afectat. Activitatea ATP-azei Na^+-K^+ este redusă, consecinţa fiind creşterea Na^+ şi scăderea K^+ intracelular şi reducerea diferenţei de potenţial transmembranar. Concentraţia crescută de Na^+ intracelular duce la hiperhidratare celulară, cu greţuri, vomă, anorexie.

Uremia constituie un *„status inflamator cronic"*, prin amplificarea producţiei de proteine de fază acută (proteină C reactivă), de citokine şi fracţiuni ale complementului, prin creşterea numărului de molecule de adeziune la nivelul celulelor endoteliale. Scăderea nivelului de oxid nitric şi stress-ul oxidativ însoţesc degradarea funcţiei renale şi favorizează ateroscleroza.

Manifestări clinice şi de laborator

BCR perturbă funcţia *tuturor* sistemelor şi organelor, explicând polimorfismul manifestărilor clinice (tab.). Dializa previne sau îndepărtează o mare parte dintre simptomele şi semnele uremiei (ex. sindromul dispeptic, manifestările din partea sistemului nervos, supraîncărcarea volemică etc.). Din păcate, în ciuda tratamentului cu dializă, anumite manifestări persistă (de ex. modificările osteoarticulare), iar altele apar numai la dializaţi (ex. amiloidoza legată de dializă). Marea majoritate a manifestărilor uremiei sunt reversibile după un transplant renal reuşit.

Modificări renourinare

Poliuria este caracteristică IRC, până în stadiile avansate, fiind însoţită de nicturie şi polidipsie. Rinichiul nu este capabil să concentreze urina, care tinde către izostenurie. *Oligoanuria* apare doar în BCR foarte avansată sau la dializaţi.

Poliuria are şi o componentă osmotică: în condiţii de azotemie, concentraţia cataboliţilor azotaţi din filtratul glomerular şi din lumenul tubular creşte şi exercită un efect osmotic, care se opune reabsorbţiei tubulare a apei.

Scăderea ratei filtrării glomerulare (clearance-ul creatininic) este cea

mai precoce şi importantă modificare funcţională renală. Creatinina şi ureea cresc în sânge, dar numai mai târziu, atunci când clearance-ul creatininic se reduce sub aproximativ 50% din valoarea lui normală; creatinina creşte prima şi abia ulterior – ureea.

Perturbări hidroelectrolitice şi acidobazice

Sodiu şi apă

În BCR, rinichii nu pot menţine bilanţul normal al apei şi electroliţilor, nefiind capabili să adapteze eliminarea la variaţii ale ingestiei sau la pierderi.

La majoritatea pacienţilor cu BCR avansată, aportul, chiar obişnuit, de apă şi Na nu poate fi eliminat în totalitate. ***Retenţia hidrosalină*** apare îndeosebi în glomerulopatii, dar se poate întâlni practic în orice BCR avansată, indiferent de etiologie. Retenţia hidrosalină duce la creştere ponderală, edeme, agravează hipertensiunea arterială şi insuficienţa cardiacă. Expansiunea volemică este în general izotonă, izonatremică, sodiul fiind reţinut în paralel cu apa. Hiposodemia este rară cât timp aportul de apă nu depăşeşte clearance-ul apei libere. Volumul intracelular creşte în paralel cu cel extracelular, datorită perturbărilor de transport transmembranar al ionilor.

Pierderile extrarenale de lichide (prin vărsături, diaree, febră etc) pot duce, pe de altă parte, la *deshidratare*, cu uscăciunea mucoaselor, hipotensiune arterială, tahicardie, umplerea deficitară a venelor jugulare. Depleţia volemică accentuează deteriorarea funcţiei renale reziduale.

Pierderi renale importante de sodiu, potasiu şi bicarbonat pot fi întâlnite în aşa-numitele „nefrite cu pierdere de sare”, care apar în special în boala chistică medulară/sindromul nefronoftizic, dar şi în alte nefropatii tubulare interstiţiale cronice.

Potasiu

Nivelul seric al K+ se menţine de regulă normal până în stadiile avansate ale

BCR. Cantitatea de K filtrată glomerular se reduce; eliminarea la nivelul tubilor renali creşte însă în mod compensator (prin reducerea reabsorbţiei şi amplificarea secreţiei). Excreţie digestivă a potasiului este de asemenea intensificată.

Hiperpotasemia apare, de obicei, atunci când filtrarea glomerulară scade sub 15-10 ml/min, fiind rară la pacienţii cu diureza peste 1500-2000 ml. Instalarea special fructe şi legume; transfuzii de sânge sau hematii conservate), de stări hipercatabolice (de ex. septicemii), rabdomioliză sau hemoliză, hemoragii şi de

Tab. Modificări clinice în BCR

Generale	Astenie, malnutriţie
Renourinare	Poliurie (cu polidipsie, nicturie) Oligurie (BCR avansată) Edeme (în glomerulopatii; în BCR avansată) Modificări urinare (proteinurie, cilindrii „de insuficienţă renală”, izostenurie) Scăderea clearance-ului creatininic Azotemie (creşterea creatininei şi ureei serice)
Electrolitice şi acidobazice	Deshidratare sau hiperhidratare Hiperkaliemie Acidoză metabolică
Cardiovasculare	Hipertensiune arterială Cardiomiopatie Aritmii Pericardită Insuficienţă cardiacă Calcifieri vasculare Accelerarea aterosclerozei
Pleuropulmonare	“Plămân uremic” Edem pulmonar
Digestive	„Foetor uremic“, sughiţ Anorexie, greţuri, vomă Hemoragii digestive
Hematologice	Anemie Prelungirea timpului de sângerare (trombopatie)
Metabolism mineral şi oase	Hiperfosfatemie Hipocalcemie Hiperparatiroidism Osteopatie
Neuromusculare	Tulburări de ideaţie şi memorie Tulburări de cunoştinţă până la comă Creşterea excitabilităţii neuromusculare (crampe, convulsii, asterixis, „flapping tremor”) Polinevrită
Cutanate	Paloare teroasă, “zăpada uremică”

	Sufuziuni, echimoze Prurit
Metabolice, endocrine	Dislipidemie Modificarea toleranţei la glucoză Hipogonadism (infertilitate, perturbări sexuale) Tulburări de creştere

hiperpotasemiei poate fi precipitată de aportul crescut de K (din alimente, în unele medicamente (săruri de potasiu, spironolactonă, amilorid, triamterenă, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi antagonişti de angiotensină II, betablocante, antiinflamatoare nesteroidiene). Hiperkaliemia este accentuată de acidoză, situaţie în care potasiul trece din celule în spaţiul extracelular, la schimb cu hidrogen-ionii.

Hipopotasemia, mai rară, se poate întâlni după pierderi lichidiene extrarenale (vomă, diaree) sau după tratament diuretic intempestiv.

Echilibru acidobazic

Acidoza metabolică este caracteristică pentru BCR. Acidoza accentuează modificările osoase şi hiperkaliemia. Respiraţia acidotică (Kussmaul) poate fi întâlnită la uremicii netrataţi.

Cauza principală a acidozei este reducerea secreţiei tubulare de ioni de amoniu (NH4+) ca urmare a scăderii numărului de nefroni funcţionali. La aceeasta se adaugă incapacitatea tubilor distali de a secreta hidrogen-ioni. Hiperkaliemia inhibă sinteza de ioni de amoniu, amplificând acidoza. Reabsorbţia ionilor de clor este intensificată în fazele iniţiale ale BCR (acidoză hipercloremică). Intr-o etapă ulterioară, retenţia de anioni "nedozabili" (sulfaţi, fosfaţi, anioni organici) explică *creşterea hiatus -ului anionic*.

Hipoaldosteronismul hiporeninemic (acidoza renală tubulară tip IV) apare mai ales în nefropatiile tubulointerstiţiale şi în diabetul zaharat, şi este caracterizat prin acidoză metabolică hipercloremică şi hiperpotasemie persistentă. Pacienţii nu sunt oligurici şi nu există cauze precipitante de hiperkaliemie. Concentraţiile reninei şi aldosteronului plasmatic sunt scăzute.

Manifestări cardiovasculare

Hipertensiunea arterială apare la 60-80% dintre pacienţii cu IRC, prin mai multe mecanisme:

- hipervolemie (deficit renal de eliminare a sodiului şi apei);
- vasoconstricţie arteriolară (prin stimularea sistemului nervos simpatic şi a sistemului renină-angiotensină şi reducerea sintezei renale de prostaglandine, bradikinine şi oxid nitric).

Hipertensiunea favorizează progresiunea bolilor cronice de rinichi şi

constituie un factor de risc pentru ateroscleroză (inclusiv a arterelor renale, cu nefropatie renovasculară).

Boala ischemică vasculară (cardiacă, cerebrala şi/sau periferică) are o frecvenţă mult crescută la pacienţii cu BCR, constituind principala lor cauză de morbiditate şi mortalitate. *BCR s-a dovedit a fi un factor de risc major şi independent* pentru afecţiuni cardiovasculare, alturi de hipertensiunea arterială, dislipidemie şi hiperactivitatea simpatică.

BCR contribuie la leziunile vasculare prin creşterea concentraţiei serice de homocisteină (" toxină uremică"), hiperparatiroidism, status-ul inflamator cronic, stress-ul oxidativ şi inhibarea sintezei de oxid nitric.

Calcifierile vasculare - în arterele coronare, aortă, valvele cardiace şi arterele/arteriolele periferice – sunt frecvente în BCR, agravând boala ischemică.

Cardiomiopatia uremică este de regulă hipertrofică (îngroşarea pereţilor ventriculului stâng şi a septului interventricular). Rezultatul este deficitul de umplere ventriculară (disfuncţia diastolică) şi diminuarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (disfuncţie sistolică). Cardiomiopatia dilatativă este de asemenea posibilă. La producerea cardiomiopatiei şi ***insuficienţei cardiace*** contribuie hipertensiunea, hipervolemia, anemia, hiperparatiroidismul, eventuala hipercalcemie, iar la dializaţi - fistula arteriovenoasă.

In BCR, ***pericardita*** se întâlneşte mai ales la pacienţii nedializaţi, ca simptom de uremie severă, mai rar la cei aflaţi deja în program de dializă. Pericardita este iniţial serofibrinoasă, ulterior exsudativă şi hemoragică. Durerea precordială, mai accentuată în decubit, se ameliorează în poziţie şezândă. Durerea şi frecătura pericardică se atenuează o dată cu creşterea cantităţii de lichid intrapericardic. Acumularea de lichid intrapericardic poate duce la „tamponadă" cardiacă, cu puls paradox, turgescenţa venelor jugulare şi creşterea pVC, complexe ventriculare hipovoltate pe electrocardiogramă, mişcare paradoxală a pereţilor atriului drept. Colecţia pericardică poate fi uşor vizualizată ultrasonografic.

In general există o corelaţie între apariţia pericarditei şi gradul azotemiei. Unele „toxine uremice" şi încarcarea volemică constituie factori patogenetici importanţi.

Manifestări pleuropulmonare

„Plămânul uremic" este reprezentat de acumularea de lichid în interstiţiul pulmonar, cu posibilitatea progresiunii către edem pulmonar. Radiologic, „plâmânul uremic" are aspect de „aripi de fluture". „Plămânul uremic" este favorizat de hipervolemie şi de creşterea semnificativă a presiunii din circulaţia pulmonară, dar se poate întâlni şi în absenţa acestor perturbări hemodinamice.

Creşterea permeabilităţii membranelor alveolocapilare este o verigă patogenetică importantă.

Infecţiile pleuropulmonare (pneumonia, bronhopneumonia) sunt mai frecvente la pacienţii uremici, datorită imunosupresiei.

Modificări digestive

Foetor-ul uremic (halena uremică), mirosul de urină al aerului expirat, apare datorită transformării ureei în amoniac, în salivă. ***Sughiţul, anorexia, greţurile, vărsăturile*** sunt frecvente. ***Hemoragiile digestive***, oculte şi mai rar evidente, având ca substrat ulceraţii la nivelul stomacului şi intestinului subţire, pot complica insuficienţa renală avansată. Rezorbţia sângelui din tractul digestiv accentuează retenţia azotată şi hiperkaliemia.

Modificări hematologice

Anemia este prezentă din stadiul 3 de progresiune a BCR, fiind una dintre explicaţiile asteniei. Cauza principala a anemiei este deficitul de eritropoietină. Factori adiţionali sunt hiperparatiroidismul şi fibroza măduvei osoase, deficitul de fier, vitamină B12 şi acid folic, hemoragiile, statusul inflamator cronic. Durata de viaţă a hematiilor este scurtată, datorită "toxinelor uremice".

Tulburările de coagulare, sub forma sufuziunilor şi tendinţei la hemoragii (epistaxis, gingivoragii, sângerari digestive oculte) sunt frecvente în BCR. Timpul de sângerare este prelungit, ca urmare a disfuncţiei plachetare (scăderea adezivităţii şi agregării trombocitare, inactivarea factorului 3 plachetar).

Predispoziţia la infecţii este dată de imunosupresia condiţionată de disfuncţia leucocitară şi deprimarea imunităţii celulare.

Modificările metabolismului mineral și osos

Fiziopatologie

Creşterea fosfaţilor şi scăderea calciului din sânge se înregistrează relativ precoce în cursul evoluţiei BCR, atunci când funcţiile renale sunt doar moderat afectate (stadiul 2-3 de evoluţie).

Principala cauza a *hiperfosfatemiei* este reducerea excreţiei urinare datorită diminuării filtrării glomerulare (v. fig.).

In producerea *hipocalcemiei* sunt implicaţi mai mulţi factori:

-excesul de fosfaţi, care favorizează depunerea calciului, sub forma fosfaţi de calciu, în oase şi în alte organe;

-deficitul de vitamină D activă (calcitriol): sinteza renală de calcitriol este inhibată de hiperfosfatemie şi scade datorită reducerii masei renale; absorbţia intestinală a calciului scade ca urmare a concentraţiei serice reduse a

calcitriolului.

Vitamină D provine în mare măsură din alimentaţie (ergocalciferol=D2), fiind absorbită împreună cu bila în intestinul subţire. O altă sursă este pielea, unde se formează sub acţiunea radiaţiilor ultraviolete (colecalciferol=D3). Ajunsă în sânge, vitamina (D2 sau D3) este hidroxilată în ficat - la 25-hidroxivitamina D, şi, din nou, în rinichi - la 1,25-dihidroxivitamina D, care reprezintă forma activă (calcitriol). Calcitriolul favorizează reabsorbţia intestinală a calciului (prin stimularea sintezei unei proteine fixatoare de calciu în mucoasa intestinală) şi a fosfaţilor. Vitamina D activă stimulează de asemenea mineralizarea oaselor. O altă acţiune importantă este inhibarea sintezei de parathormon.

Hipocalcemia, hiperfosfatemia şi deficitul de calcitriol stimulează secreţia de parathormon. Efectele acestuia tind să restabilească nivelul calciului seric. Parathormonul activează osteoclastele, rezorbţia osoasă şi eliberarea de calciu (şi fosfaţi) din oase. Hormonul stimulează transformarea vitaminei D în calcitriol şi, pe această cale, absorbţia intestinală a calciului.

Stimularea prelungită a paratiroidelor duce la hipertrofia glandelor, care este iniţial reactivă (policlonală) şi difuză, dar poate deveni autonomă (monoclonală), sub forma adenoamelor paratiroidiene („hiperparatiroidism terţiar").

Nivelul seric al parathormonului este crescut la majoritatea pacienţilor cu insuficienţă renală cronică. El este considerat o „toxină uremică", responsabilă de multe dintre modificările osoase şi cardiovasculare ale acestor pacienţi.

Manifestări clinice

Hipocalcemia duce la creşterea excitabilităţii neuromusculare şi poate determina crampe musculare şi tetanie. Scăderea nivelului seric al calciului potenţează efectele hiperpotasemiei.

Hipercalcemia poate fi întâlnită la pacienţii cu hiperparatiroidism sever, prin mobilizarea excesiva a calciului din oase. Depuneri de fosfaţi de calciu în ţesuturile moi (calcifieri „metastatice", în jurul articulaţiilor, la nivelul sclerei şi conjunctivei – sindromul de „ochi roşu", în plămâni, miocard sau pe valvele cardiace) pot fi înâlnite mai ales atunci când produsul fosfocalcic (concentraţia de calciu x concentraţia de fosfaţi) este foarte ridicat.

Calcificările vasculare, în pereţii aortei, arterelor coronare, cerebrale şi periferice, sunt frecvente la pacienţii cu insuficienţă renală. Depunea de fosfaţi de calciu în media vaselor are loc frecvent şi la pacienţi cu boală osoasă adinamică, la care se presupune că unele celule din peretele vaselor se diferenţiază osteoblastic.

Calcifilaxia este o formă severă de necroză cutanată şi de părţi moi, cauzată de calcifierea tunicii medii a arterelor periferice.

Calcifilaxia se întâlneşte frecvent, dar nu obligatoriu, la pacienţi cu hiperparatiroidism sever şi produs fosfocalcic ridicat. În patogeneza multifactorială intervin şi alţi factori, cum ar fi tratamentul cu dicumarinice, corticosteroizi, preparate de fier şi de vitamină D, deficitul de proteină C.

Osteodistrofia renală

Modificările osoase întâlnite în insuficienţa renală cronică sunt cunoscute sub denumirea generică de *osteodistrofie (osteopatie) renală*, care se manifestă prin dureri osoase, tendinţă la fracturi spontane, deformări osoase, încetinirea creşterii - la copii. In realitate, este vorba de mai multe tipuri de boli, care pot fi clasificate în afecţiuni cu *turnover osos crescut* (***osteita fibrochistică***, consecinţa hiperparatiroidismului) sau cu *turnover scăzut* (***osteomalacia*** şi ***boala adinamică a oaselor*** – cu parathormon normal sau *scăzut).*

Oasele sunt structuri dinamice, în care zone de os vechi sunt îndepărtate continuu şi înlocuite cu ţesut nou format. Procesul de remodelare parcurge un ciclu format din mai multe secvenţe:

-rezorbţie osoasă, sub acţiunea osteoclastelor, cu formarea de microcavităţi;

-umplerea microcavităţilor cu osteoblaste secretante de matrice nemineralizată (osteoid);

-mineralizare prin depunerea de săruri de calciu pe matrice.

Rezorbţia osoasă este stimulată de parathormon, prin intermediul osteoclastelor. Acestea sunt celule plurinucleate, mari, derivate din celulele stem hematoformatoare, care fac parte din

sistemul monocitar-macrofagic. Osteoclastele trimit către ţesutul osos prelungiri viloase, prin care secretă proteinaze lizozomale şi acizi (citric, lactic). Proteinazele erodează matricea osoasă, iar acizii dizolvă sărurile de calciu. De asemenea, osteoclastele inglobează, prin fagocitoză, porţiuni mici din matricea osoasă şi cristale, descompunându-le în interiorul celulelor şi eliberând în sânge produşii rezultaţi. Prin acţiunea osteoclastelor se crează astfel breşe rezorbtive (lacune Howship).

Lacunele sunt apoi umplute de osteoblaste, celule care provin din celulele mezenchimale ale măduvei osoase. Ele secretă colagen I, componenta esenţială a matricei osoase, şi osteocalcină, principala proteină non-colagenică. Matricea este depusă „ordonat”, sub formă de lamele paralele, concentrice. De-a lungul acestora are loc mineralizarea, prin adăugarea de cristale de fosfaţi de calciu (hidroxiapatită). Calciul şi fosforul provin din sânge şi în ultimă analiză din alimentaţie. Metaboliţii de vitamină D favorizează mineralizarea, în timp ce parathormonul duce la demineralizare.

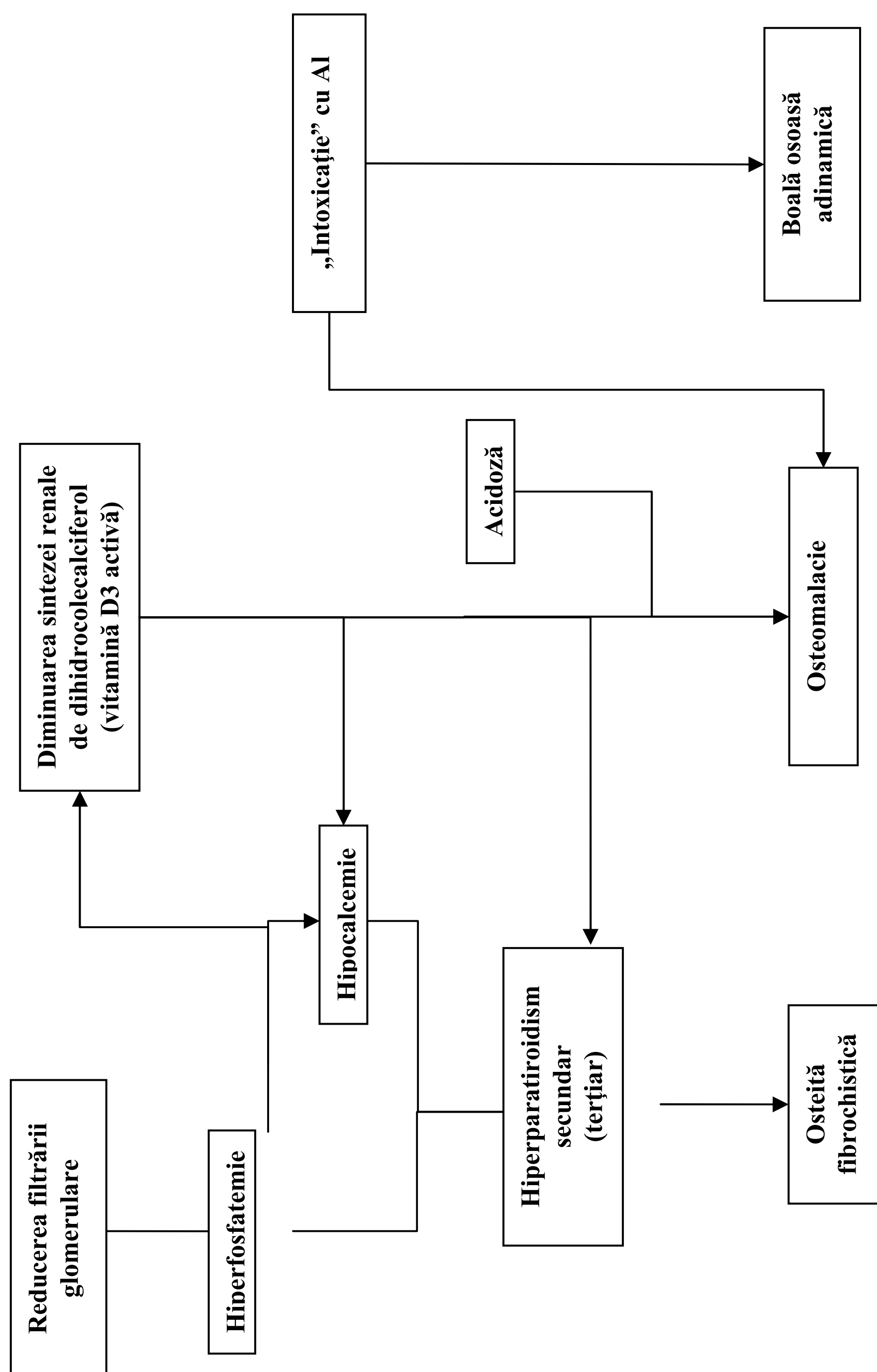
In ***osteita fibrochistică***, radiografiile osoase arată zone de rezorbţie subperiostală şi eroziuni, observabile mai ales la falangele distale şi clavicule. Măduva osoasă este înlocuită de fibroză. Parathormonul este crescut în sânge, la fel fosfataza alcalină.

Osteita fibrochistică este consecinţa hiperparatiroidismului, şi se caracterizează prin înmulţirea osteoclastelor şi intensificarea rezorbţiei osoase.

Lacunele formate sunt populate de un număr mare de osteoblaste, care secretă o cantitate importantă de osteoid (fosfataza alcalină este secretată tot de aceste celule). Degradarea osoasă şi formarea de os nou sunt foarte rapide, ceea ce face ca osteoidul să se depună neregulat (sub aspect de „coş împletit" în loc de lamele concentrice). Pe această matrice patologică, mineralizarea este defectuoasă, deoarece fosfaţii de calciu precipită sub formă de săruri amorfe şi nu de cristale.

In ***osteomalacie*** *şi în* ***boala osoasă adinamică*** *numărul de celule - osteoclaste, osteoblaste - şi activitatea lor metabolică (turnover-ul osos) sunt reduse. In osteomalacie există, în plus, o masă importantă de osteoid (matrice osoasă) nemineralizat. Deficitul de mineralizare osoasă poate fi evidenţiat imagistic (radiografii, densitometrie). Diagnosticul diferenţial între diferitele tipuri de modificări osoase poate impune biopsia osoasă, incluzând coloraţii pentru aluminiu.*

Fig. Fiziopatologia modificărilor metabolismului mineral şi osos



In boala osoasă adinamică principala cauză pare să fie nivelul redus de parathormon

plasmatic, ca urmare a utilizării excesive de fixatori de fosfaţi pe bază de calciu sau de preparate de vitamina D. In etiologia osteomalaciei intervine deficitul de vitamină D. Acidoza metabolică cronică şi lipsa vitaminei K sunt factori patogenetici importanţi în osteodistrofia renală.

Intoxicaţia cu aluminiu a avut, în trecut, un rol decisiv în producerea osteopatiei renale cu turn-over scăzut. Hidroxidul de aluminiu a fost folosit timp îndelungat ca fixator de fosfaţi intestinali, până când s-a dovedit că aluminiul se depune în oase şi duce la osteomalacie. Aluminiul poate proveni şi din apa folosită pentru prepararea soluţiei de hemodializă.

Manifestări neuropsihice şi musculare

In BCR apar manifestări atât din partea sistemului nervos central, cât şi a nervilor periferici şi muşchilor.

Modificări psihice discrete apar deja în stadiile intermediare de evoluţie ale BCR, sub forma tulburărilor de memorie, de concentrare, a insomniei şi depresiei. Uremia netratată evoluează cu obnubilare şi comă.

Neuropatia periferică („polinevrita uremică") se manifestă mai ales la membrele inferioare, către extremitatea distală, ca furnicături, amorţeală, arsuri, necesitatea mişcării continue a picioarelor (sindromul picioarelor neliniştite – „restless leg syndrome"). Iritabilitatea neuromusculară se exprimă prin sughiţ, fasciculaţii, crampe musculare sau chiar convulsii, flapping tremor (asterixis).

In patogeneza simptomatologiei neuropsihice intervin „toxinele uremice" (mai ales cele cu greutate moleculară medie – „middle molecules"). Hiperparatiroidismul şi tulburările hidroelectrolitice/acidobazice contribuie la manifestările neuropsihice.

Modificări cutanate

Tegumentele sunt palid-teroase, ca urmare a anemiei şi a retenţiei unor urocromi. Sufuziunile sunt frecvente, în condiţiile tulburărilor de coagulare. ***Pruritul*** uremic a fost pus în legătură cu hiperparatiroidismul, cu anemia, cu eventuala retenţie biliară sau alergie la medicamente sau materialele de dializă. „Zăpada uremică" – pulbere albă, fină, depusă pe tegumente – este formată din săruri de amoniu.

Modificări endocrine

Disfuncţii sexuale se întâlnesc frecvent în BCR avansată: amenoree, menoragie, impotenţă, oligospermie, ca urmare a disfuncţiei axei hipotalamo-hipofizare. Riscul de avort spontan este ridicat la pacientele cu BCR avansată.

Copiii cu BCR au tulburări importante de creştere (nanism renal).

Toleranţa la glucoză scade la majoritatea pacienţilor, datorită nivelurilor ridicate ale unor hormoni hiperglicemianţi (glucagon, STH, PTH) şi a rezistenţei periferice la acţiunea insulinei (legarea insulinei pe receptorii membranelor

celulare este deficitară, cresc antagoniştii serici ai insulinei). In acelaşi timp, insulinemia este crescută, prin diminuarea clearance-ului renal al hormonului. Hiperinsulinismul amplifică sinteza hepatică de trigliceride şi lipoproteine.

Diagnosticul bolilor cronice de rinichi

Identificarea unei BCR şi evaluarea funcţiei renale nu sunt suficiente: *diagnosticul trebuie să precizeze etiologia şi substratul morfologic renal, condiţiile comorbide şi complicaţiile disfuncţiei renale.*

O situaţie frecventă este prezentarea la medic a unor pacienţi cu azotemie recent descoperită şi fără antecedente renale evidente. In aceste circumstanţe, primul pas este excluderea unei suferinţe renale acute sau rapid progresive.

Tab. Diagnosticul diferenţial dintre leziunea renala acută (insuficienţa renală acută) şi BCR (IRC)

	Insuficienţă renală acută/rapid progresivă	Insuficienţă renală cronică
Clinic	-Funcţie renală (creatinina, uree) anterior normale -Nefrotoxice (aminoglicozide, tetraclorură de carbon, etilenglicol etc.) -Şoc -Examen complet de urină -Purpură, sindrom articular, examinări în direcţia unei colagenoze sau vasculite etc. (v. injuria renală acută)	-Hipertensiune arterială veche -Diabet zaharat sau alte boli metabolice -Consum cronic de analgetice, antiinflamatoare nesteroidiene -Infecţii urinare repetate -Boli renale ereditare în familie --Edeme (prezente sau anterioare) -Sufluri sistolicodiastolice în zona arterelor renale, arteriopatii ale membrelor inferioare sau în alte teritorii -Poliurie, polidipsie -Anemie, osteopatie, iPTH crescut -Ex. fund de ochi cu modificări diabetice, hipertensive
Ex. imagistice (ultrasonografie, RMN, CT)	Rinichi de dimensiuni normale sau crescute, parenchim de grosime normala*	-Rinichi de dimensiuni reduse* -Parenchim subţiat, hiperecogen -Afecţiuni urologice (ex. hidronefroză)
Biopsie renală**	Leziuni acute	Leziuni cronice

* BCR cu rinichi de dimensiuni normale sau crescute (excepţii): diabet zaharat,

amiloidoză, mielom multiplu, boala polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă, SIDA

** Biopsia renală se indică atunci când diagnosticul nu a putut fi precizat prin metode mai puţin invazive, la pacienţi cu insuficienţă renală la care rinichii nu sunt semnificativ micşoraţi sau când rezultatul bioptic este de aşteptat să aibă consecinţe terapeutice.

Anamneza poate fi decisivă pentru diagnosticul diferenţial între o suferinţă acută şi una cronică (valori anterioare ale creatininei şi ureei, consum de medicamente nefrotoxice etc.). Poliuria şi polidipsia, anemia, osteopatia, hipertrofia ventriculară stângă, fundul de ochi hipertensiv sunt argumente pentru o suferintă renală mai veche. Examenul de urină poate aduce argumente decisive pentru o suferinţă glomerulară sau vasculită (hematurie, proteinurie), la fel examinările imunologice din sânge. Evaluarea ultrasonografică a rinichilor este obligatorie (în BCR rinichii sunt deseori micşoraţi de volum, hiperecogeni, parenchimul este imprecis delimitat). Biopsia renală poate fi necesară în insuficienţa renală recent descoperită, cu etiologie neclară şi cu rinichi de volum normal.

La toţi pacieenţii cu BCR trebuie evaluaţi sistematic factorii de risc asociaţi, la fel şi consecinţele BCR asupra homeostaziei şi diverselor organe şi sisteme.

Tratamentul bolilor cronice de rinichi

Tratamentul pacienţilor cu BCR include mai multe componente:
- măsuri etiologice, specifice bolii de bază;
- îndepărtarea unor eventuali factori precipitanţi (hemodinamici, obstructivi, toxici);
- influenţarea mecanismelor nespecifice de progresiune a bolilor renale cronice;
- combaterea consecinţelor BCR, tratamentul complicaţiilor;
- terapia de suplinire renală (dializă, transplant).

Tratamentul etiologic

In multe forme de BCR, tratamentul cauzal în măsură să stopeze progresiunea sau cel puţin să încetinească evoluţia. Exemple în acest sens sunt tratamentul antibiotic în pielonefritele cronice, intervenţiile urologice în nefropatiile obstructive, terapia imunosupresoare în unele glomerulonefrite.

Inlăturarea factorilor precipitanţi

Toţi pacienţii cu azotemie trebuie investigaţi în direcţia unuor eventuali factori precipitanţi ai disfuncţiei renale. *Modificările hemodinamice renale* -

consecutive deshidratării (aport lichidian insuficient, diaree, vărsături), bolilor cardiace, septicemiei - pot fi înlăturate o dată cu cauza care le-a produs. Antiinflamatoarele nesteroidiene pot diminua brusc filtrarea glomerulară. *Obstrucţia căilor urinare* (de ex. litiază urinară, hipertrofie prostatică) poate agrava o boală renală cronică de altă etiologie. *Unele* m*edicamentele* pot suprapune leziuni renale acute peste suferinţa renală cronică (aminoglicozidele - pot determina leziuni toxice tubulare, antiinflamatoarele nesteroidiene – nefrită interstiţială acută; substanţele de contrast iodate – vasoconstricţie intrarenală şi leziuni tubulare).

Combaterea factorilor de progresie a BCR

Normalizarea valorilor tensionale încetineşte progresiunea BCR. Valorile tensionale „ţintă" sunt 130/80 mm Hg, şi chiar mai puţin - la pacienţii cu proteinurie importantă şi/sau diabetici (125/75). Scăderea valorilor tensionale protejează circulaţia arterială renală şi se opune *hiperfiltrării glomerulare*.

Un rol special în atenuarea progresiunii BCR îl au *inhibitorii sistemului renină-angiotensină* (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II sau antagoniştii receptorilor de angiotensină II). Aceste medicamente îşi exercită protecţia renală atât prin scăderea presiunii arteriale, cât şi prin reducerea directă a hiperfiltrării şi congestiei glomerulare. In plus, ele reduc proteinuria. Diminuarea proteinuriei sub 1 g/24 h este un deziderat important în BCR, deoarece s-a demonostrat că proteinuria determină „per se" leziuni glomerulare şi tubulare. Inhibitorii sistemului renină-angiotensină sunt recomandaţi mai ales la pacienţii cu proteinurie şi/sau diabetici.

Angiotensina II contractă atât arteriola aferentă, cât şi cea eferentă. Vasoconstricţia eferentei este însă mai intensă decât a aferentei, ceea ce face ca presiunea din interiorul anselor glomerulare şi presiunea efectivă de filtrare să crească. Inhibitorii sistemului renină-angiotensină relaxează arteriola eferentă, reduc presiunea şi „congestia" intraglomerulară, opunându-se astfel hiperfiltrării glomerulare.

Hiperkaliemia şi creşterea creatininei serice (ca urmare a diminuării filtrării glomerulare) sunt principalele efecte secundare ale inhibitorilor sistemului renină-angiotensină. Determinarea periodică a creatininemiei şi K seric sunt obligatorii la pacienţii trataţi cu aceste medicamente. Creşterea creatininei este de regulă moderată şi nu impune decât rareori întreruperea tratamentului.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II pot provoca alergie, exprimată sub formă de tuse iritativă. Tusea sau alte manifestări alergice impun înlocuirea inhibitorilor cu antagonişti ai receptorilor de angiotensină (sartani).

Medicamentele inhibitoare ale canalelor de calciu (în special verapamil

şi diltiazem) pot fi de asemenea folosite pentru normalizarea valorilor tensionale în BCR. Diureticele sunt recomandate pentru combaterea hipertensiunii şi a hiperhidratării. Tiazidele (hidroclorotiazidă, indapamidă, metolazonă) sunt eficiente doar când rata de filtrare glomerulară depăşeşte 30 mL/min. Sub această valoare se mai recomandă doar diuretice de ansă (furosemid, torasemid, bumetanidă), care devin, la rândul lor, ineficiente când clearace-ul creatininic scade sub 5 mL/min. Tiazidele potenţează efectul diureticelor de ansă în edemele refractare.

Reducerea lipidelor serice, prin regim şi medicaţie hipolipemiantă (statine) diminuă riscul de ateroscleroză şi încetineşte progresiunea BCR.

Combaterea consecinţelor BCR

Regimul alimentar. Proteinele. Aportul caloric

Dieta hipoproteică încetineşte evoluţia BCR prin scăderea presiunii intraglomerulare, diminuă nivelul ureei şi altor cataboliţi azotaţi, precum şi a fosfaţilor, din sânge. La pacienţii cu clearance-ul creatininic sub 60 mL/min se recomandă 0,8 – 0,7 g proteine/kg corp/zi (faţă de aproximativ 1 g /kg corp/zi, cât se consumă în mod obişnuit). Diminuarea raţiei sub 0,6 g/kg corp/zi trebuie evitată, deoarece duce la malnutriţie proteică, cu toate consecinţele, inclusiv accentuarea anemiei şi predispoziţie la infecţii. Restricţia proteică nu trebuie aplicată pacienţilor subnutriţi, cu stări hipercatabolice sau hipoalbuminemie/hipoproteinemie şi nici la dializaţi. Proteinele trebuie să fie de bună calitate biologică, cu conţinut ridicat de aminoacizi esenţiali (carne, ouă, brânzeturi). Proteinele vegetale, prezente în cantitate mare în păstăioase (fasole boabe, mazăre, linte) trebuie evitate, datorită conţinutului sărac în aminoacizi esenţiali.

Aportul caloric trebuie să fie abundent, de cca 30 kcal/kg corp/zi, obţinut mai ales din glucide.

Apa, sodiul, potasiul, bicarbonatul

Ingestia de lichide trebuie adaptată eliminării, pentru a evita hiper- sau deshidratarea. Aportul lichidian zilnic trebuie să fie egal cu *volumul urinar* + *alte pierderi* (de ex. prin vomă, diaree) + *500 – 700 mL* (care reprezintă pierderile „insensibile”, prin transpiraţie şi respiraţie, minus apa rezultată din catabolism).

Regimul hiposodat se recomandă la pacienţii hipervolemici (hipertensivi, cu edeme), în asociaţie cu diuretice. Hiperkaliemia se combate prin reducerea aportului alimentar (legume, ex. roşii, fructe, ex. banane, sucuri: bulion, must). Eliminarea digestivă a potasiului poate fi amplificată cu ajutorul răşinilor schimbătoare de ioni (pe bază de calciu sau sodiu). Aceste medicamente (Kayexalate, Resonium) se administrează oral, nu se absorb, leagă potasiul in

schimbul calciului sau sodiului, fiind apoi îndepărtate cu scaunul. Eliminarea urinară de potasiu este favorizată de diuretice, în special cele de ansă. *Spironolactona şi celelalte diuretice economisitoare de potasiu (eplerenonă, amilorid, triamterenă) sunt contraindicate la pacienţii cu rata de filtrare glomerulara redusă.*

Acidoza metabolică trebuie combătută când bicarbonatul seric scade sub 22-20 mEq/l, prin administrare de bicarbonat (risc de supraîncarcare volemică!) sau citrat de sodiu.

Metabolismul mineral, osteopatia

Profilaxia osteopatiei renale trebuie se începe când filtrarea glomerulară scade sub aproximativ 40 ml/min, prin *combaterea hiperfosfatemiei, hipocalcemiei şi a hiperparatiroidismului*.

Nivelul fosfaţilor poate fi redus prin *dietă* şi *medicamente fixatoare de fosfaţi*. Carnea, lactatele, cerealele conţin cantităţi importante de fosfaţi. Alimentele preparate cu nutritive - de ex. brânzeturi fermentate, mezeluri – trebuie evitate.

Fixatorii de fosfaţi cei mai utilizaţi sunt sărurile de calciu (carbonat sau acetat), sevelamer-ul (Renagel) şi, mai nou, carbonatul de lantaniu. Ultimele două sunt compuşi fără calciu. Fixatorii se administrează oral, în cursul meselor, leagă fosfaţii şi se elimină în scaun.

Hipocalcemia se tratează cu săruri de calciu (care sunt şi chelatori de fosfaţi) şi cu ajutorul preparatelor de vitamină D (agonisti ai receptorilor de vitamina D: calcitriol, paricalcitol). Vitamina D amplifică reabsorbţia intestinală a calciului şi inhibă, în acelaşi timp, secreţia de parathormon. Hiperparatiroidismul mai poate fi antagonizat prin medicamente care blochează receptorul pentru calciu al celulelor paratiroidiene: calcimimetice (cinacalcet). Paratiroidectomia rămâne ultima soluţie în hiperparatiroidismul autonom, terţiar.

La pacienţii cu hiperparatiroidism sever, mobilizarea de calciu din oase poate fi atât de masivă, încât să ducă la hipercalcemie, depuneri masive de fosfaţi de calciu în artere şi ţesuturile moi, mai ales periarticulare. Calcitriolul şi sărurile de calciu sunt contraindicate la aceşti pacienţii cu fosfatemie ridicată şi produs fosfocalcic crescut.

Scăderea exagerată a secreţiei de parathormon - cu săruri de calciu, preparate de vitamină D3 sau cinacalcet – trebuie evitată, deoarece predispune la boala adinamică a oaselor. Din acest motiv, menţinerea unui nivel seric ceva mai mare decât normalul este recomandată la pacienţii cu BCR avansată.

Anemia

In BCR, anemia poate fi tratată eficient cu agenţi stimulatori ai eritropoiezei, preparate de fier, acid folic şi vitamina B12. Hemoglobina "ţintă" este 11-12 g/dL. Eritropoietina alfa (eritropoietină umană recombinantă) sau darbepoietina (moleculă stimulatoare a eritropoiezei, cu acţiune prelungită) se administrează i.v. sau subcutanat, în paralel cu corectarea deficitului de fier, pe cale orală sau intravenoasă. Transfuziile de sânge sunt rareori necesare, în anemiile severe, cu Hb sub 7 g/dL.

„Rezistenţa" la eritropoietină poate fi cauzată de deficitul de fier, hiperparatiroidism, infecţii/inflamaţie, pierderi oculte de sânge.

Corectarea anemiei şi dializa înlătură, în mare măsură, tulburările de coagulare. In tratamentul de urgenţă al hemoragiilor importante se pot administra desmopresină şi crioprecipitat.

Tulburările respiratorii şi cardiovasculare

Tratamentul hipervolemiei este esenţial în edemul pulmonar. Dializa se impune la pacienţii cu „plămân uremic" şi la pacienţii hipervolemici refractari la diuretice.

Tratamentul agresiv al factorilor de risc cardiovascular ai BCR (hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate şi dislipidemie, fumat) este obligatoriu în BCR. Calcifierile vasculare poate fi prevenite prin tratamentul hiperparatiroidismului şi evitarea excesului de săruri de calciu si de preparate de vitamina D.

Pericardita reprezintă o indicaţie absolută de dializă. Colecţiile pericardice masive trebuie evacuate.

Tulburările neuromusculare, digestive, cutanate, metabolice şi endocrine

Sughiţul, greţurile, voma şi hemoragiile digestive sunt de regulă semne de BCR avansată, cu necesar de dializă. Inhibitori de pompă de protoni şi antagonişti de receptori H_2 sunt utili în profilaxia şi tratamentul hemoragiilor digestive. Perturbările neurologice manifeste reprezintă o indicaţie de iniţiere a tratamentului de substituţie renală.

Pruritul impune în primul rând corectarea tulburărilor fosfocalcice. Cauze alternative trebuie căutate şi tratate: alergii, boli de piele, retenţie biliară. Unguente locale cu corticoizi, antihistaminicele orale şi radiaţiile ultraviolete pot fi utile.

Scăderea ratei de filtrare glomerulară impune restricţii în administrarea antidiabeticelor orale. La creatinina peste 1,4 – 1,5 mg/dL (corespunzător unei filtrări glomerulare de aproximativ 60 mL/min) se trece, în general, la

insulinoterapie.

In IRC, biguanidele pot da acidoză lactică. Preparatele de sulfoniluree (clorpropamidă, glipizid) se pot însoţi de hipoglicemie prelungită.

In BCR, dozele de insulină trebuie adaptate individual, având în vedere modificările contradictorii al metabolismului glucidic (scăderea catabolismului renal al insulinei, dar şi creşterea rezistenţei periferice faţă de hormon).

Transplantul renal este cea mai bună soluţie de prevenire a tulburărilor de creştere la copii cu uremie.

Ajustările dozelor de medicamente în insuficienţa renală

Rinichiul şi ficatul reprezintă principalele căi de eliminare a medicamentelor (sau cataboliţilor acestora) din organism. Numeroase medicamente se elimină mai lent în BCR (antibiotice, antiaritmice etc.). Dozele acestor medicamente trebuie reduse proporţional cu scăderea ratei de filtrare glomerulară. Diminuarea dozelor se face fie prin reducerea dozei/doză, fie prin alungirea intervalului dintre dozele obişnuite (pentru detalii concrete v. îndreptarele farmaceutice). Anumite medicamente trebuie evitate la pacienţii cu BCR avansată (hipoglicemiante orale, mai ales biguanide; antiinflamatoare nesteroidiene).

Metodele de suplinire renală

Dializa şi transplantul renal reprezintă principalele metode de substituţie a funcţiei renale la pacienţii cu BCR. Tipurile de dializă cele mai utilizate sunt hemodializa şi dializa peritoneală (pentru detalii v. IRA).

Indicaţii

Dializa trebuie demarată la toţi pacienţii cu semne de uremie (în special pericardită; encefalopatie sau neuropatie periferică semnificativă; supraîncărcare volemică, hipertensiune arterială, hiperkaliemie sau acidoză metabolică refractare la tratamentul conservativ; alterarea status-ului nutriţional). Chiar şi la pacienţi fară evidenţa clară a acestor simptome, dializa trebuie luată în considerare la scăderea ratei de filtrare glomerulară sub aproximativ 10 mL/min, şi aplicată, oricum, la o rată de filtrare glomerulară sub 6 mL/min. Pacienţii cu risc înalt, de ex. diabetici, pot beneficia de un start mai rapid.

Aspecte tehnice

Hemodializa este o metodă de epurare extracorporeală care foloseşte o membrană semipermeabilă sintetică, interpusă între sângele pacientului şi lichidul de dializă. Purificarea are loc prin schimb bidirecţional între sânge şi lichidul de dializă - soluţie electrolitică în concentraţii adecvate. Principiul fizic care stă la baza dializei este difuzia, la care se adaugă ultrafiltrarea (convecţia)

şi osmoza. Rezultatul şedinţei de dializă este îndepărtarea cataboliţilor „toxici" din sânge şi normalizarea concentraţiei ionilor. In BCR, hemodializa se aplică intermitent, de regulă în şedinţe de 4-5 ore, de 3 ori pe săptămână. Accesul vascular optim este fistula arteriovenoasă. Alternativ se poate recurge la plasarea unui cateter venos central „permanent", moale, tunelizat, cu vârful în atriul drept.

Fistula arteriovenoasă reprezintă o anastomoza între o arteră, de preferinţă la antebraţ sau braţ (artera radială sau brahială), şi o venă din apropiere. Anastomoza este laterală din partea arterei şi terminală din partea venei. Prin fistulă, reţeaua venoasă primeşte sânge sub presiune, ceea ce duce la dilatarea venelor şi creşterea debitului prin ele. Astfel pregătite, venele pot fi punctate uşor, permiţând extragerea şi reintroducerea sângelui în cursul şedinţei de hemodializă.

Dializa peritoneală este o metodă continuă, care foloseşte ca membrană semipermeabilă peritoneul. Lichidul de dializă este introdus printr-un cateter special în cavitatea peritoneală. Purificarea are loc prin schimbul de substanţe între acest lichid şi sângele din vasele care capilarizează peritoneul.

Transplantul renal este tratamentul de elecţie în BCR avansată, de care beneficiază cel mai mult copii şi pacienţii tineri. Principala piedică în calea extinderii metodei o constituie lipsa unui număr suficient de donatori. Alte contraindicaţii pot fi legate de intervenţia chirurgicală sau de medicaţia imunosupresivă.

Conform ultimului raport, din 2007, al Societăţii Europene de Dializă şi Transplant (EDTA), media persoanelor aflate în program de substituţie renală în Europa este de 873/milion de locuitori. In Romania sfârşitului de an 2007 erau trataţi prin dializă sau transplant 7918 pacienţi, reprezentând 367,7 persoane/milion de locuitori. Cifra este semnificativ mai mică decât media europeană, pentru că la acel moment nu toţi pacienţii cu uremie beneficiau de tratament de substituţie renală.

Numărul pacienţilor cu nefropatii cronice tinde să se amplifice, o dată cu îmbătrânirea generală a populaţiei şi cu creşterea frecvenţei nefropatiei diabetice.

Metode de substituție a funcției renale

Metodele utilizate pentru substituția funcției renale (SFR) sunt hemodializa, dializa peritoneală și transplantul renal. Cea mai bună dintre ele este transplantul renal, dar numărul limitat de donatori reduce utilizarea acestei metode. Superioritatea transplantului renal comparativ cu celelalte metode este determinată de creșterea calitații vieții, morbiditatea cardiovasculară mai redusă, speranța de viață superioară, costuri mai reduse ale tratamentului după primul an. ,

Indicații de inițiere a tratamentului prin dializă

Dializa trebuie demarată la toți pacienții:
-cu semne de uremie: în special pericardită, encefalopatie sau neuropatie periferică semnificativă

-supraîncărcare volemică, hipertensiune arterială,
-hiperkaliemie sau acidoză metabolică refractare la tratamentul conservativ

Chiar și la pacienții fără evidență clară a acestor simptome, dializa trebuie luată în considerare la scăderea ratei filtrării glomerulare sub 10ml/min, și aplicată oricum la o rată de filtrare glomerulară sub 6 ml/min. Pacienții cu risc înalt , de exemplu diabeticii, (la care semnele sindromului uremic se pot instala la o rată a filtrării glomerulare mai mare), pot beneficia de un start mai rapid.

Inițierea SFR este pregatită din timp. În cadrul programului de pregătire se realizează :
- pregătirea psihologică și explicarea procedurilor de SFR
- vaccinarea pentru hepatita B
- pregătirea accesului pentru dializă

Pregătirea psihologică precoce și explicarea procedurilor de SFR atât pacientului cât și familiei reduce anxietatea la inițierea tratamentului și ajută la alegerea celei mai potrivite metode.

Dializa este procedura care asigură epurarea substanțelor hidrosolubile cu greutate moleculară între 5000-20.000 daltoni, cu ajutorul unei membrane semipermeabile. Între hemodializă și dializa peritoneală nu există diferențe în ceea ce privește rezultatele (cel puțin în primii ani), iar alegerea metodei depinde atât de particularitățile medicale ale pacientului cât și de preferința acestuia. Atât hemodiaza cât și dializa peritoneală necesită realizarea unei căi de acces.

Pentru hemodializă realizarea accesului înseamnă realizarea abordului vascular de tipul unei fistule arterio-venoase (cel mai bun acces) sau unei

proteze vasculare. Abordul vascular de tipul cateterului venos central (temporar sau tunelizat, cu varful in vena cava superioara) este utilizat în special în urgență sau când celelalte variante de acces nu mai sunt disponibile și este grevat mai frecvent de complicații (infecții, tromboze vasculare). FAV se realizează cu 6-12 luni înainte de inițierea SFR iar proteza vasculară cu 4-6 săptămâni înainte.

Fistula arterio-venoasă reprezintă o anastomoză între o arteră de preferință la antebraț sau braț (artera brahială sau radială), și o venă din apropiere. Anastomoza este laterală din partea arterei si terminală din partea venei. Prin fistulă rețeaua venoasă primește sânge sub presiune, ceea ce duce la dilatarea venelor și creșterea debitului prin ele. Astfel pregătite, venele pot fi punctate ușor, permițând extragerea și reintroducerea sângelui în cursul ședinței de hemodializă.

Pentru efectuarea dializei peritoneale se montează un cateter în cavitatea peritoneală în medie cu 7-15 zile anterior utilizării.

În cazul transplantului renal se poate face bilanțul pretransplant și înscrierea pe listele de așteptare când RFG este$\leq$ 20 ml/min/1,73 $m^{2.}$

Metodele de SFR sunt complementare: se poate iniția SFR cu una din tehnicile de dializă și ulterior se poate trece în funcție de necesitățile pacientului la cealaltă (ex. de la hemodializă la dializă peritoneală și invers) și oricând este posibil, atât în cursul tratamentul prin hemodializă cât și în cursul tratamentului prin dializă peritoneală la transplantul renal.

Hemodializa

Aspecte tehnice**:** În hemodializă prin intermediul unei membrane semipermeabile, sângele (compartimentul sangvin) este pus în contact cu soluția de dializă (compartimentul soluției de dializă). Membrana semipermeabilă prezintă pori sau canalicule care permit trecerea bidirecționala a ionilor și al moleculelor mici dar nu și pe cea a macromoleculelor, elementelor figurate sau a bacteriilor. Schimburile între cele două compartimente au la bază două procese fizice***: transportul difuziv***   (schimburi pe baza gradientului de concentrație) și ***transportul convectiv*** (schimburi sub acțiunea unei forțe aplicate pe una din fețele membranei. Forța aplicată poate fi hidrostatică (în cazul hemodializei) sau osmotică (în cazul dializei peritoneale). Moleculele mici (ureea , creatinina și unii ioni) se elimină prin difuziune, iar apa, moleculele mai mari și unii ioni prin ultrafiltrare. În funcție de structura chimică, există mai multe tipuri de membrane:
- membrane celulozice
- membrane sintetice (formate din diverși polimeri non-celulozici:

poliacrilonitril, polisulfone, policarbonat, poliamide, polimetilmetacrilat).

Cele două compartimente sangvin și al soluției de dializă, respectiv membrana semipermeabilă formează un dispozitiv numit **dializor**. Actual sunt utilizate dializoare capilare, în care sângele circulă în interiorul unor capilare (al căror perete reprezintă membrana semipermeabilă) imersate în soluția de dializă.

Echipamentul necesar hemodializei include:
- un sistem de tubulaturi care formează circuitul extracorporeal,
- un sistem format din aparatul de dializă și dializorul care permite realizarea schimburilor
- o instalație de tratarea apei

La contactul sângelui cu membranele semipermeabile și elementele circuitului extracorporeal se pot produce mai multe efecte biologice (activarea complementului, a cascadei coagulării, leucocitelor, eritrocitelor și trombocitelor). Cu cât aceste efecte sunt mai reduse membranele sunt mai **biocompatibile** și au mai puține efecte adverse. Pentru evitarea coagulării sângelui în circuitul extracorporeal sunt necesare **anticoagulante (**standard heparină fracționată sau nefracționată).

Soluția de dializă are o compoziție electrolitică asemănătoare cu a lichidului extracelular normal și conține: electroliți, glucoză, , bicarbonat într-o concentrație bine stabilită și apa obținută în urma unor tratamente complexe care permit eliminarea:
- bacteriilor și toxinelor,
- metalelor toxice (aluminiu și plumb),
- calciului și altor ioni.

***În cursul unei ședințe de hemodializă se produce*:**
- îndepartarea substanțelor toxice eliminate normal urinar: (uree, creatinina) Azotemia se poate normaliza, iar creatinina serică se poate diminua cu 60%.
-eliminarea excesului de lichide cu obținerea unor valori TA controlate și a unei stări de hidratare normale
- corectarea tulburărilor electrolitice și acido-bazice

Regimul alimentar al pacientului cronic hemodializat implică:
- aport hidric limitat: 500ml+ diureza reziduală
- regim alimentar hiposodat
- aport proteic 1,2 g/kg corp/zi
- aport caloric 30-35 kcal/kg corp/zi.
- aport redus al alimentelor bogate în potasiu (fructe și legume proaspete)

Pentru substituția cronică a funcției renale se efectuează între 12 si 15 ore de dializă /săptămână, împărțite în 3 ședințe. Numărul de ore /ședință se stabilește având în vedere funcția renală reziduală, gradul de hidratare etc. Pacienții hemodializați cronic sunt monitorizați clinic și biologic, pentru aprecierea eficienței procedurii și corecția complicațiilor care pot surveni.

Complicațiile pacientului hemodializat

a. Complicații intradialitice

1. Hipotensiunea arterială datorată ultrafiltrării, scăderii osmolaritații plasmei, medicației, inhibiției simpatice reflexe, unei stări infecțioase sau unei hemoragii, temperaturii excesive a lichidului de dializă. Poate favoriza apariția altor simptome: **crampe musculare**, **grețuri, vărsături, somnolență.** Se tratează etiologic, frecvent prin repleție volemică.

2. Infecții manifestate prin frisoane, febră

3. Altele cum ar fi**:**cefalee,dureri precordiale, dureri lombare

b. Complicațiile cronice apar deoarece dializa nu asigură suplinirea funcției endocrine a rinichiului (eritropoetina, vitamina D, renina, prostaglandine renale), nu sunt atinse și menținute constantele homeostazice normale ale organismului și apare un status inflamator permamnent, creșterea stresului oxidativ. Între aceste complicații pot apărea:

1. Bolile cardiovasculare severe sunt prima cauză de mortalitate și morbiditate la pacienții tratați cronic prin hemodializă. *Cauzele* sunt multiple: -apar factori de risc cardiovascular noi pe lângă cei tradiționali: hiperhidratarea, malnutriția, anemia, metabolismul mineral și osos alterat, stresul oxidativ, inflamația, hiperhomocisteinemia etc -datorită malnutriției se inversează epidemiologia cunoscută a unor factori de risc cardiovascular tradiționali: colesterolemia ușor crescută (până la 250mg/dl), obezitatea etc, corelate cu o supraviețuire mai bună. *Consecințele* sunt severe: HTA severă și rezistentă la tratament, calcificări vasculare extinse și precoce, ateroscleroza accelerată, calcificări valvulare, disfuncții cardiace .

2. Infecții favorizate de statusul imun deficitar, malnutriție, manevre sângerânde. Principalii germeni implicați sunt: virusurile hepatice B, C, infecții oportuniste, infecții cu coci. Manifestările clinice pot fi atipice, uneori simptomatologia (febră, junghi toracic, etc) lipsește sau este mult estompată.

3. Intoxicația cu aluminiu, are frecvența în scădere datorită reducerii utilizării chelatorilor fosfatici pe baza de aluminiu. Aceasta poate determina apariția unei anemii microcitare, tulburări cognitive până la demență, osteomalacie.

4 .Altele ca: manifestări osoase, anemia, apariția neoplasmelor amiloidoza de dializă: beta2 microglobulinică (sindrom de tunel carpian)

Hemofiltrarea și hemodiafiltrarea

Hemofiltrarea: elimină moleculele hidrosolubile cu greutate moleculară între 2000-35.000 daltoni (molecule mai mari decât cele eliminate prin hemodializă). Nu este utilizată soluție de dializă și nu există transfer difuziv, doar transfer convectiv care favorizează mari pierderi lichidiene. Necesită lichid de substituție steril infuzat în circuitul extracorporeal. **Hemodiafiltrarea** combină hemodializa (transferul difuziv) cu hemofiltrarea ce necesită lichid de substituție.

Metodele descrise sunt mai complexe și mai costisitoare comparativ cu hemodializa dar au anumite avantaje:

- elimină mai multe tipuri de molecule (ex. beta2 microglobulina)
- determină o toleranță hemodinamică mai bună
- utilizează membrane de dializă înalt biocompatibile

Dializa peritoneală

***Principiu tehnic*:** Schimburile sunt realizate între o soluție de dializă cu osmolaritate mare introdusă pritr-un cateter în cavitatea peritoneală și sângele din capilarele peritoneale, folosind ca membrană de schimb membrana peritoneală. Realizarea schimburilor are la bază de asemenea transferul difuziv si convectiv (domină convecția). Ultrafiltrarea este realizată grație utilizării unor soluții de glucoză hipertonă sau polimeri de glucoză.

Cantitatea de soluție introdusă, depinde de greutatea pacientului și eficiența dializei peritoneale, (2 litri). Pentru realizarea unor schimburi eficiente, soluția de dializă rămâne în contact cu membrana peritoneală minim 4 ore în medie 6-8 ore. Astfel dializă peritoneală va asigura:

- ultrafiltrarea excesului lichidian
- epurarea de substanțe toxice
- echilibrarea hidro-electrolitică și acido-bazică

Există mai multe tehnici de dializă peritoneală și anume:

- dializă peritoneală continuă ambulatorie: în general 4 schimburi/24h
- dializă peritoneală automată cu ajutorul unui aparat care în cursul nopții poate realiza mai multe schimburi**.**

Aceste tehnici sunt alese în funcție de: eficiența dializei peritoneale și de activitățile pacientului.

Dializa peritoneală este mai puțin costisitoare decât hemodializa și se realizează la domiciliul pacientului, de către pacientul însuși sau o altă persoană instruită în acest scop. Necesită o asepsie și antisepsie stricte. Asigură o epurare și echilibrare continuă, determinând o homeostazie sangvină mai constantă, însă fără să se atingă valorile normale ale constantelor biologice.

Dializa peritoneală este indicată în special la:
-pacienți cu probleme de abord vascular: copii, vârstnici, pacienți cu DZ,
-pacienți cu instabilitate cardiovasculară
-pacienți cu control dificil al hiperpotasemiei, acidoză greu de tolerat

Dializa peritoneală (DP) are anumite avantaje prin comparație cu hemodializa: permite cruțarea capitalului venos și este mai bine tolerată hemodinamic dar are o durata limitată ca eficiență (aproximativ 5 ani).

DP nu se poate realiza sau se realizează cu dificultate dacă:
a. suprafața peritoneală este redusă: intervenții chirurgicale abdominale cu aderențe, stomă digestivă
b. există anumite boli inflamatorii peritoneale care permit transvazarea cu ușurință a germenilor intestinali spre cavitatea peritoneala (boli intestinale inflamatorii cronice, antecedente de sigmoidita diverticulara)
c. anumite boli care ar putea fi agravate sau ar determina complicații la creșterea presiunii intrabdominale: insuficiență respiratorie cronică, obezitate, denutriție
d. condiții de locuit insalubre, imposibilitate de a ajunge ajutor paramedical la domiciliu

Complicațiile pacientului dializat peritoneal

1. ***Infecțiile peritoneale*** (peritonite secundare) sunt cele mai frecvente complicații apărute la pacienții tratați prin DP. Clinic se manifestă prin apariția lichidului de drenaj peritoneal tulbure, dureri abdominale, febra, tulburări de drenaj (cantitate prea mică de lichid, durata drenajului mai mare). Prelevarea și analiza lichidului peritoneal va arăta peste 100 leucocite/mmc, între care > 50% sunt PMN neutrofile, cultura pozitivă, dar nu obligatoriu (coci gram pozitivi, bacili gram negativi). Contaminarea lichidului peritoneal se poate realiza pe mai multe căi :intracateter, pericater, hematogen, transmural.

Tratamentul antibiotic se administrează de obicei local intraperitoneal: vancomicina, aminoglicozide, cefalosporine, dar în cazuri mai severe și pe cale generală.

2. ***Pierderea de aminoacizi și albumină in lichidul peritoneal,*** complicație care poate favoriza apariția malnutriției proteice.

3.Absorbția glucozei- determină ***hipertrigliceridemie și obezitate.***

Regimul alimentar al pacientului dializat peritoneal este mai liber decât al celui hemodializat:
-restricția hidrică mai puțin severă
-aport proteic și caloric adecvat asemănător cu recomandările pacientului hemodializat, cu suplimentarea pierderilor peritoneale
- aportul de alimente care conțin potasiu (fructe și legume) este permis

Transplantul renal

Este cea mai bună metodă de SFR. Implică prelevarea unui rinichi (grefonul) cu pedicul vascular și ureter de la un donator și implantarea lui la primitor (pacientul cu BCR std V și RFG<20ml/min/1,73m2), de obicei în fosa iliacă dreaptă. Se realizează anastomoza între vasele grefonului (artera si vena) și vasele iliace ale primitorului, respectiv anastomoza ureterului grefonului cu sistemul excretor al primitorului. Pentru reușita transplantului renal este necesar un bilanț amplu atât la primitor cât și la donator (bilanț pretransplant).

Astfel bilanțul pretransplant include:
-examen clinic complet (inclusiv anamneza de la familie, alergii etc)
-determinări imunologice
-determinări infecțioase
-evaluarea aparatului excretor
-evaluarea vasculară
-evaluarea metabolică și stabilirea comorbidităților

Imunologia transplantului are în vedere explorări care pot reduce riscul de rejet și anume:
-evaluarea în sistemul grupelor de sange: ABO-
-tipizarea tisulară: evaluarea HLA
-evaluarea gradului de imunizare: se determină prezența și titrul anticorpilor la un panel prestabilit de antigene
-cross-match-ul direct (serul primitorului este pus în contact direct cu limfocite ale donatorului: o reacție pozitivă este interpretată ca și cross-match pozitiv și contraindică transplantul).

Evaluarea infecțioasă se realizează atât la donator cât și la primitor. Este necesară pentru a

evita exacerbarea unor infecții postransplant sub medicație imunosupresivă. Se efectuează: **evaluare** bacteriologică: ORL, stomatologică, pulmonară, a colecistului, urinară, genitală, cardiacă+/-, hemoculturi (la nevoie)**, evaluare** virusologică: citomegalovirus (CMV), herpes, HIV, virusurile hepatice B si C, virusul Epstein Bar (IgG si IgM), culturi pentru **fungii.**

Evaluarea metabolică standard implică bilanțul obișnuit preoperator: uree, creatinină, acid uric, electroliți, teste hepatice, glicemie, colesterol, trigliceride, probe de coagulare, hemoleucograma.

Evaluarea apratului excretor, este necesară pentru a corecta eventualele modificări ale primitorului care ar putea compromite evoluția transplantului: ecografie renală, +/- computer tomografie, respectiv explorări urinare (inclusiv proteinurie/24 ore în cazul donatorului viu inrudit).

Evaluarea vasculara se realizează la donator și/sau primitor și implică: arteriografie renală selectivă, iar la primitor se evaluează și starea vaselor iliace prin ecografie doppler și arteriografie.

Donatorul **-**există 2 categorii de donatori: viu înrudit și donator în moarte cerebrală.

1.Transplantul de la donator viu înrudit asigură 5-25% din transplante . Avantajul acestui tip de transplant este că se poate planifica, iar evoluția grefei este mai bună. Pacienții nefrectomizați unilateral și donatorii nu au un risc mai mare decât populația generală de a dezvolta HTA sau o nefropatie.

2. Transplantul de la donator în moarte cerebrală (donare de la cadavru) asigura majoritatea transplantelor renale. Diagnosticul morții cerebrale este stabilit de o echipă specializată medicală și are în vedere pierderea ireversibilă a capacității de a-și recâștiga conștiența, de a respira spontan și de a susține o funcție cardiacă normală.

Reusita transplantului renal **este asigurată de:**

-compatibilitate obligatorie în sistemul ABO
-cât mai bună compatibilitate în sistemul HLA
-grad de imunizare cât mai mic
-cross-match direct negativ,
-absența infecțiilor acute și tratamentul celor cronice
-timp între prelevarea și implantarea grefonului cât mai scurt
-evaluare urologică, vasculară, metabolică cât mai bună
-vârsta cât mai tânără (a donatorului și a primitorului)

Terapia imunosupresivă are ca obiective împiedicarea rejetului și **e**fecte secundare cât mai reduse.

Principalele clase de medicamente imunosupresive utilizate în transplantul renal sunt:

-anticorpi monoclonali: împotriva unor determinanți specifici de pe membrana limfocitară
-ser antilimfocitar: pentru Ag de suprafața limfocitară
-anticalcineurine: inhibă selectiv producția de IL2 interferând cu faza de activare limfocitară: Ciclosporina A (descoperirea acesteia a condus la reușita transplantului), Tacrolimus
- antiproliferative: Azatioprina (Imuran), Micofenolat mofetil (CellCept)
- corticosteroizi: Metilprednisolon, Prednison

Complicații posttransplant

1. ***Imunologice: Rejet***
a. ***Supraacut*** care apare în minute ore de la transplant datorită Ac donator specific preformați
b. ***Accelerat*** se produce în primele zile posttransplant și are mecanism de producere mixt: umoral și celular
c. ***Acut*** : 3 zile-6 luni d. ***Cronic*** - deteriorarea lentă a funcției renale

2.Infecții**:** Cea mai frecventă *este infecția CMV* **,** dar pot apărea relativ ușor și *infecții cu germeni oportuniști* **(**pulmonar: TBC, pneumocistis carini cerebral: abcese intracerebrale, toxoplasmoză, nocardioză, criptococoză, coccidiomicoză). Se mai pot identifica infecțiile virale ale grefonului cu BK virus, infecții hepatice: cu virusuri hepatice, citomegalovirus , *infecții fungice (candidoze etc)*
Infecțiile virale pot fi asociate cu *boli limfo-proliferative*:
1.Sarcom Kaposhi: herpes virus 8
2.Limfom: Virus Epstein Bar
3.Carcinom cu celule scuamoase: papilomavirus

3. Altele: chirurgicale, metabolice, determinate de toxicitatea agenților imunosupresivi

După 12 luni de la momentul transplantului, debutează perioada tardivă posttransplant. Cauzele uzuale de declin a ratei filtrării glomerulare în perioada tardivă posttransplant sunt: *1.Boli specifice transplantului***:** **Nefropatia cronică de transplant** poate fi determinată de:
-Episoade de rejet acut
-Glomerulopatia de transplant
-Toxicitatea cronică a inhibitorilor calcineurinici
-Stenoza arterei grefonului

-Obstructie ureterală

2. Cauze nespecifice transplantului

Boli renale de novo și recurente respectiv infecții

În România sfârșitului de an 2007 erau tratați prin dializă sau transplant 7918 pacienți, reprezentând 367,7 persoane/milion de locuitori. Cifra este semnificativ mai mică decât media europeană (873/milion de locuitori), pentru că la acel moment nu toți pacienții cu uremie beneficiau de tratament de substituție renală.

Numărul pacienților cu nefropatii cronice tinde să se amplifice, o dată cu îmbătrânirea generală a populației și cu creșterea frecvenței nefopatiei asociată diabetului zaharat.

Tulburările echilibrului hidroelectrolitic

Reglarea echilibrului hidric și al natremiei

Osmolaritatea plasmatică este menținută în limite strânse prin mecanisme complexe care privesc aportul și excreția de apă; reglarea ei este strâns legată de reglarea natremiei.

Osmolaritatea este determinată de concentrația solviților dintr-un mediu și se măsoară în osm/l. Osmolaritatea normală a plasmei se încadrează între 285-295 mosm/l. În spațiul intravascular, principalele micromolecule care contribuie la osmolaritate sunt ionii extracelulari – sodiul (Na^+), clorul (Cl^-)-, glucoza și ureea. De aceea, dacă nu există substanțe exogene osmotic active, osmolaritatea plasmatică se poate calcula după formula:

$Osm = 2 \times Na^+ + glucoza\ (mg/dl)/18 + uree\ (mg/dl)/5.6$

În organism, osmolaritatea este importantă în măsura în care generează mișcare de apă dintr-o parte în cealaltă a membranelor celulare. Ureea difuzează liber prin membrane și de aceea nu contribuie la gradientele osmolare. Glucoza la un pacient nediabetic, cu secreție de insulină intactă va trece rapid prin membrana celulară. Tonicitatea definește măsura osmoliților care nu penetrează prin membranele celulare.

Na^+ este cel mai important determinant al osmolarității extracelulare. De aceea, în majoritatea cazurilor hiponatremia se însoțește de hipoosmolaritate. Excepție fac compensarea efectului hiponatremiei asupra osmolarității prin creșterea altor substanțe osmotic active. Exemplul clasic este diabetul zaharat dezechilibrat, unde osmolaritatea plasmatică este crescută datorită hiperglicemiei, ieșirea apei din celule datorită hiperosmolarității date de hiperglicemie determină hiponatremie fără hipoosmolaritate plasmatică. În cele ce urmează ne vom ocupa de hiponatremia cu hipoosmolaritate. *Reglarea natremiei depinde în principal de aportul și excreția de apă la care participă următoarele mecanisme:*

- *Eliberarea de hormon antidiuretic (ADH) sintetizat în nucleii supraoptici și paraventriculari din hipotalamus și depozitat în hipofiză:*
  - *Trigger:*
    - *Creșterea osmolarității extracelulare sau*
    - *Stimuli simpatici.*
  - *Acțiune: ADH stimulează inserția membranară și sinteza transportorului de apă aquaporina 2 din tubul colector, permițând astfel reabsorbția apei. O condiție necesară pentru reabsorbția apei în tubul colector este și existența unei urini adecvat diluate în tubul colector și a unui gradient de concentrație între lumenul tubular și interstițiu la acest nivel.*
- *Stimularea centrului setei, situat în hipotalamus:*
  - *Trigger:*
    - *Creșterea osmolarității extracelulare;*
    - *Stimuli simpatici;*
    - *Angiotensina II.*
  - *Acțiune: determină ingestie de apă.*
- *Stimularea simpatică:*
  - *Trigger: stimularea baroreceptrilor sinocarotidieni și aortici.*

- *Acțiune: stimulează eliberarea ADH, centrul setei, axul renină angiotensină aldosteron.*

Mecanismele secundare sunt:

- *Adaptarea secreției de hormon natriuretic atrial:*
  - *Trigger: acțiunea expansiunii volemice asupra voloreceptorilor atriali.*
  - *Acțiune: duce la creșterea excreției urinare de Na^+.*
- *Adaptarea secreției de angiotensină II și consecutiv de aldosteron:*
  - *Trigger: renina eliberată ca răspuns la hipopresiune în arteriola aferentă, la scăderea conținutului NaCl în macula densa, sau la stimuli simpatici.*
  - *Acțiune: creșterea aldosterolnului duce la stimularea reabsorbției Na^+ în tubul contort distal și colector. Angiotensina II este un puternic stimul pentru centrul setei.*

Hiponatremia

Hiponatremia reprezintă scăderea Na plasmatic sub 135 mEq/l.

Clasificare etiopatogenetică

Există mai multe clasificări ale hiponatremiei și anume în funcție de nivelul ADH, volumul sangvin circulant efectiv, etc. Vom prezenta o clasificare care se bazează pe starea de hidratare extracelulară, care poate fi apreciată clinic:

1. Hiponatremia cu deshidratare extracelulară (depleție volemică) are loc prin pierderi de lichide hipertone (care conțin mai mult Na^+ decât apă) sau /și prin eliberarea susținută de ADH prin stimuli non-osmotici (hipovolemie), în ciuda hipoosmolarității. Cauze:
   a. Pierderi gastrointestinale (diaree);
   b. Pierderi în spațiul III;
   c. Pierderi cutanate – arsuri;
   d. Pierderi renale:
      i. Diuretice (mai ales tiazidice):
      Hipovolemia stimulează secreția de ADH și prin exacerbarea reabsorbției proximale limitează cantitatea de apă care ajunge în tubul colector și ar putea fi excretată; impiedicarea reabsorbției NaCl în tubul contort distal duce la interferență cu generarea unei urini maximal diluate limitînd astfel excreția de apă liberă;
      ii. Nefropatii cu pierdere de sare;
      iii. Vărsături cu pierdere de lichid gastric:
      Pierderea de Na^+ are loc la nivel renal: în fazele inițiale Na^+ se pierde împreună cu bicarbonatul în încercarea de a corecta alcaloza metabolică;
   e. Insuficiența medulosuprarenaliană acută;
2. Hiponatremia cu euhidratare extracelulară (normovolemică):
   a. Secreție inadecvată de ADH (SiADH) – vezi mai jos;

b. Polidipsia primară (afecțiune psihiatrică cu ingestie necontrolată de apă);
c. Hipotiroidism;
d. Hipocorticism;

3. Hiponatremia cu hiperhidratare extracelulară (hipervolemie):
   a. Iatrogenă;
   b. Ciroza (datorită vasodilatației arteriale);
   c. Insuficiența cardiacă (datorită reducerii debitului de pompă);
   d. Sindromul nefrotic sever (datorită hipoalbuminemiei):
      În aceste patologii (b-d), apare scăderea volumului sangvin circulant efectiv și hipoperfuzie tisulară, inclusiv renală; stimularea simpatică și hiperreninemia cu creșterea angiotensinei II consecutive sunt responsabile de stimularea ADH și centrului setei. Deasemenea excreția de apă este limitată prin reabsorbția excesivă de NaCl și apă în tubul proximal secundar reducerii filtrării glomerulare astfel încât o cantitate redusă de urină ajunge la segmentul de diluție;
   e. Ingestia insuficientă de nutrimente, dar cu lichide abundente (cure de slăbire, ingestie de bere):
      Există o capacitate maximală de diluție a urinii; aceasta nu este suficientă uneori pentru a permite eliminarea urinară a întregii cantități de apă ingerate dacă sarcinile osmotice ingerate concomitent sunt foarte reduse.

SiADH este un sindrom caracterizat prin secreția nefiziologică și susținută a ADH. Cauzele cele mai frecvente sunt patologii ale sistemului nervos central (SNC) -traume, accidente vasculare, abcese, vasculite, etc; secreția ectopică în sindroame paraneoplazice; efectul unor medicamente:clorpropamidă, carbamazepină, ciclofosfamidă, fluoxetină, sertralină care eliberează ADH (sau potențează efectul acestuia); boli pulmonare, boli genetice, postoperator.

Pentru diagnostic sunt necesare

- Obiectivarea unei hiponatremii cu hipoosmolaritate;
- Eliminarea altor cauze de hiponatremie euvolemică;
- Prezența euvolemiei și excreției urinară de Na^+ peste 40 mEq/l în condițiile unui aport normal de Na^+ (certifică lipsa hipovolemiei prin absența reabsorbției excesive proximale de NaCl și apă care apare în deshidratare);
- Punerea în evidență a urinii inadecvat concentrate (peste 100 mosm/l dar deobicei peste 300 mosm/l).

  Opțional se poate doza ADH sau se poate realiza proba de încărcare cu apă: se administrează o cantitate standardizată de apă în timp scurt și se obiectivează procentul de eliminare urinară a volumului de apă administrat.

Manifestări clinice ale hiponatremiei

Sunt manifestări ale edemului cerebral determinat de intrarea apei în celule conform gradientului osmolar; apar în hiponatremia acută. Progresiv, în funcție de severitatea hiponatremiei și rapiditatea instalării ei apar: greață, cefalee, letargie, obnubilare, convulsii, comă, stop respirator.
În hiponatremia cronică, manifestările sunt diminuate: grețuri, astenie, amețeli, scăderea puterii de concentrare, crampe musculare; cel mai frecvent însă pacienții sunt asimptomatici.

Explicația este următoarea: în plus față de eliminarea crescută de ioni și apă în din spațiul extracelular intracerebral spre lichidul cefalorahidian – adaptare care are loc rapid, inclusiv în hiponatremia acută-, în hiponatremia cronică apare o scădere progresivă a sintezei unor compuși organici osmotic activi intracelulari. Ca urmare, osmolaritatea intracelulară este restabilită (scazută în paralel cu osmolaritatea extracelulară). Această tendință de egalizare a osmolarității intracelulare față de cea extracelulară are ca rezultat diminuarea influxului de apă în celule și reducerea edemului intracelular și consecutiv a simptomatologiei.

Tratament

Tratamentul este etiologic de câte ori este posibil.

Abordarea este diferită în hiponatremia acută (instalată de mai puțin de 48 de ore) față de cea cronică.

- În hiponatremia acută simtomatologia este mai zgomotoasă, fiind dată de edemul cerebral care trebuie combătut. În această situație corecția trebuie sa fie mai rapidă.
- În hiponatremia cronică, în urma adaptării descrise mai sus nu există edem cerebral semnificativ. O corecție rapidă a valorilor natremiei va duce la ieșirea bruscă a apei din celule. Consecința deshidratării intracelulare bruște la nivel SNC este mielinoliza și deficite motorii ireversibile. De aceea, hiponatremia cronică se corectează lent *(max 10-12 mEq/24 ore)*.

1) La pacientul cu hipovolemie se urmărește repleția volemică. Pot fi neccsare soluții saline hipertone însă și administrarea de ser fiziologic corectează hiponatremia atât prin excesul de Na^+ pe care îl contine față de plasmă (154 mEq/l față de 145 mEq/l), cât și prin corectarea hipovolemiei și abolirea stimulilor simpatici care erau responsabili de hipersecreția de ADH;
2) La pacientul cu SiADH fără o cauză corectabilă se pot incerca următoarele măsuri teraputice:

- Dacă este necesară o corecție rapidă a unei hiponatremii severe simptomatice se utilizează de obicei soluții saline hipertone; adiția unui diuretic de ansă poate accelera efectul;
- Restricția ingestiei de apă: cantitatea de apă liberă reținută scade proporțional cu apa ingerată pentru aceași sarcină osmotică ingerată (în funcție de capacitatea maximală a pacientului de a dilua urina);
- Adiția de sarcini osmotice ingerate (sare sub formă concentrată, proteine): excesul va fi eliminat prin urină, antrenând o anumită cantitate de apă liberă;

– Utilizarea unor substanțe care interferează cu efectul ADH pe tubul colector: demeclociclina și vaptanii. Aceștia sunt antagoniști ai receptorilor V2 ai ADH, aprobați pentru tratarea hiponatremiei din insuficiența cardiacă, ciroză și SiADH;

3) La pacientul hipervolemic se instituie restricție de apă, cu sau fără adiția unui diuretic.

Deficitul total de Na, excesul de apă, cantitatea inițială de mEq de Na^+ necesară pentru o anumită corecție a hiponatremiei pot fi calculate după diverse formule; efectul trebuie însă verificat prin măsurări repetate ale natremiei pentru ca efectele induse de modificări ale volemiei asupra secreției de ADH, de administrarea concomitentă de potasiu, de shiftul de apă intre interiorul și exteriorul celulei nu pot fi întodeauna prevăzute.

Hipernatremia

Hipernatermia înseamna creșterea Na^+ peste 145 mEq/l; ea se însoțește întotdeauna de creșterea osmolarității plasmatice.

Clasificare etiopatogenetică

Hipernatremia poate apărea ca urmare a pierderii excesive de lichide cu conținut de Na^+ inferior plasmei sau ca urmare a încărcării cu Na^+. În funcție de starea de hidratare deosebim:

1) Hipernatremie cu deshidratare extracelulară – apare prin pierderi de lichide hipotone sau apă liberă dar fără ingestie adecvată de a apă (pacienți imobilizați, sugari, persoane vîrstnice cu senzația de sete diminuată):
   a) Pierderi cutanate prin perspirație insensibilă sau transpirație;
   b) Pierderi digestive: vărsături sau diaree non-secretorie (lichidul pierdut deși izoosmolar are un conținut de Na^+ inferior plasmei);
   c) Pierderi renale – diureza osmotică (manitol, glicozurie);
   d) Hipodipsia primară.
2) Hipernatremie cu euhidratare extracelulară: diabetul insipid – vezi mai jos;
3) Hipernatremie cu hiperhidratare extracelulară este de obicei iatrogenă: administrarea de soluții cu conținut crescut de sodiu.

Diabetul insipid se datorează sintezei insuficiente de ADH (diabet insipid central – traumatisme cranio-cerebrale, cauze vasculare, infecții, boli granulomatoase sau autoimune, tumori, cauze genetice) sau diminuării acțiunii acestuia pe tubii renali (diabet insipid nefrogen). Acesta din urmă se poate datora unor medicamente care diminuează efectul ADH pe tubii colectori (demeclociclina, litiu, amfotericina B, metoxifluran), unor modificări metabolice (hipercalcemie, hipopotasemie) sau unor cauze genetice. Diagnosticul de confirmare se bazează pe testul de sete: se impune o restricție hidrică standardizată; diagnosticul se confirmă dacă în urma acesteia nu crește

osmolaritatea urinară peste 300 mosm/l. În diabetul insipid central modificările remit după administrarea de ADH exogen.

Manifestări clinice

În hipernatremiile acute: letargie, slăbiciune, iritabilitate, mioclonii, convulsii, comă.

În hipernatremiile cronice exista un mecansim invers ca cel descris la hiponatremie - acumularea de ioni și osmoliți organici restabilind osmolaritatea intracelulară. De aceea, manifestările clinice în hiponatremia cronică sunt absente sau mult diminuate.

Pacientul cu diabet insipid se prezintă cu poliurie și polidipsie, cu urina anormal diluată (sub 300 mosm/l, inferioară osmolarității plasmatice a pacientului).

Tratament

Principii:

- Corectarea lentă a unei hipernatremii cronice;
- Repleție volemică la pacientul deshidratat, utilizând soluții cu conținut scăzut de Na^+;
- Restricție de Na^+ +/- diuretic la pacientul hiperhidratat;
- Diabetul insipid central se corectează cu ADH exogen. Tratamentul diabetului insipid nefrogen este mai dificil și poate cuprinde: desmopressina (analog de ADH), medicamente ca și carbamazepina și clorpropamida care potențează efectul ADH sau antiinflamatoare nonsteroidiene (inhibă prostaglandinele renale care sunt antagoniști de ADH). Ingestia unui regim hiposodat, hipoproteic va limita eliminarea urinară de sarcini osmotice și deci și cantitatea de apă care le însoțește. Adiția unui diuretic tiazidic induce o ușoară hipovolemie care va stimula reabsorbția proximală de apă iar cantitatea de apă care ajunge la tubul colector va fi mai mică; în plus împiedicarea reabsorbției distale de NaCl interferă cu diluția maximală a urinii și diminuează eliminarea de apă liberă.

Regalarea echilibrului potasiului (K^+)

Potasiul K^+ este principalul cation intracelular, doar 1-2% din totalul K din organism se găsește în lichidul extracelular.

Mecanisme de reglare a kaliemei:

1) *Reglarea echilibrului între K^+ intracelular și cel extracelular (figura 13.1)*

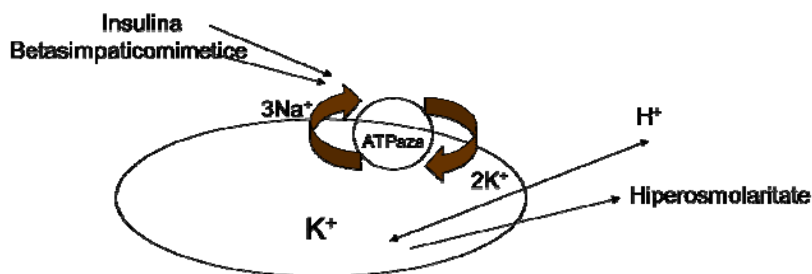
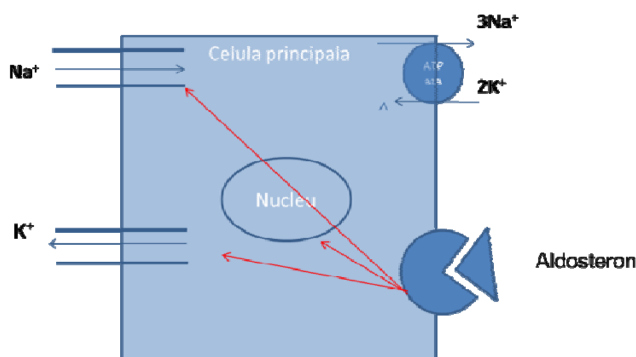


Figura 13.1: Reglarea echilibrului între K intracelular şi cel extracelular

- *Proporţia între K^+ intracelular şi cel extracelular este principalul determinant al electronegativităţii intracelulare şi al potenţialului de repaus.*
- *Introducerea K^+ în celule (schimb cu Na^+) se află în principal sub influenţa ATP- azei Na^+/K^+ dependente. Activitatea acesteia este stimulată de insulină şi de stimularea simpatică beta-adrenergică.*
- *Ieşirea K^+ din celule este exacerbată în condiţii de acidoză (creşterea concentraţiei de H^+ intracelular determină ieşirea K^+ din celule, în parte pentru menţinerea electroneutralităţii).*
- *Hipertonicitatea extracelulară determină mişcare de apă din interiorul celulei spre exterior şi crează astfel un gradient de concentraţie favorabil ieşirii K^+ din celule.*

2) *Eliminarea de K^+ din organism se face în principal prin urină. K^+ se reabsoarbe în majoritate în tubul contort proximal; în ansa Henle K^+ suferă deasemeni un proces în principal reabsorbtiv urmată de secreţia pasivă înapoi în lumen. Excreţia de K^+ este determinată de cantitatea secretată în celulele principale ale tubului distal şi colector (la schimb cu Na^+) – figura 13.2. Principalii factori care stimulează secreţia de K^+ în celulele principale sunt: hiperkaliemia, hiperaldosteronismul (aldosteronul stimulează sinteza şi inserţia membranară a canalelor de Na^+ şi K^+) şi oferta crescută de Na^+ în lumenul tubului distal şi colector. Celule intercalate din tubul distal reabsorb K^+ prin ATP-aza H^+/K^+ apicală. Hipopotasemia, aldosteronul şi acidoza sunt stimulatori ai acestui mecanism, permiţând astfel reglarea fină a excerţiei renale a K^+.*
   O minoritate din K^+ se elimină la nivelul colonului (schimb cu Na^+); proporţia poate creşte când calea de excreţie urinară este ineficientă.



Capilar

Lumen tubular

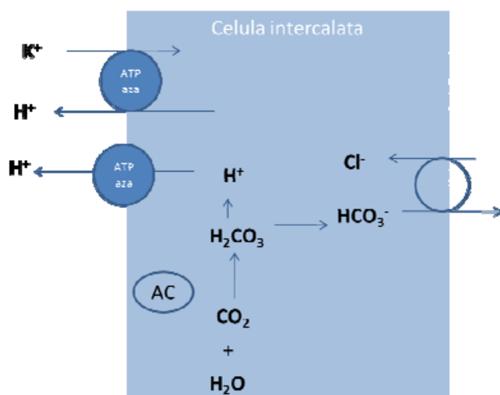


Figura 13.2: Eliminarea renală de K^+

Hiperkaliemia

Hiperkaliemia se definește ca și creșterea kaliemiei peste 5.3 mEq/l.

Clasificarea etiopatogenetică

1) Shift intra-extracelular:
   a) Acidoza;
   b) Stimulare insuficientă a ATP-azei Na^+/K^+ – betablocante, deficit de insulină, digitală;
   c) Hiperosmolaritate (hiperglicemie, de obicei în combinație cu deficitul insulinic, manitol);
   d) Liză celulară – tumorală, hemoliză, rabdomioliză cu eliberarea K^+ intracelular;
   e) Efort fizic:

   Un numar mai mare de canale de K^+ deschise, stimularea alfa adrenergică contribuie la ieșirea K^+ din celule în efortul fizic.

   f) Paralizia hiperkaliemică familială:

   Este o boală genetică caracterizată prin închiderea întarziată a canaleler de Na^+ musculare, influxul de Na^+ este însoțit de eflux de K^+.

2) Excreție scazută:
   a) Hipoaldosteronism/ antagonizarea efectelor acestuia:
      i) Boala Addison;
      ii) Inhibitori ai enzimei de conversie (IEC)/ antagoniști ai receptorului angiotensinei II (ARA);
      iii) Spironolactonă – antagonist competitiv al aldosteronului;
   b) Acidoza tubulară renală (ATR) 4: răspuns scăzut la aldosteron;
   c) Unele forme de ATR distală tip 1 (formele care au la bază alterarea reabsorbției distale de Na^+);

d) Antiinflamatoarele non-steroidiene reduc sinteza de prostaglandine medulare care la rândul lor stimulează direct sinteza de renină;
e) Diuretice economisitoare de K^+: triamteren, amilorid care blochează canalele de Na^+ din tubul distal și interferează astfel cu reabsorbția acestuia și cu gradientul electrochimic necesar pentru secreția de K^+;
f) Scăderea ofertei distale de Na^+ în hipovolemie cu reabsorbție proximală crescută de NaCl;
g) Afecțiuni renale cu insuficiență renală severă (reducerea numărului de nefroni funcționali, oligurie cu ofertă distală de Na^+ scazută);
h) Defecte renale intinseci (genetice);

3) Aport crescut: Dacă mecanismele de reglare mai sus sunt intacte, ingestia crescută de K^+ este neutralizată într-un prim timp și apoi eliminată eficient, nefiind în sine o cauză de hiperkaliemie. Dealfel s-au pus în evidență receptori intestinali și portali care sesizează cantitatea de K^+ ingerată și ar permite adaptarea preemptivă (feed-forward) a excreției renale. Excepție fac ingestiile acute în cantitate mare, în special la sugari sau administrarea parenterală.

Distincția între cauzele renale și non-renale are hiperkaliemiei este făcută prin dozare K^+-uriei – sub 20-30 mmol/l în hiperkaliemia renală, peste 40 mmol/l în cauzele extrarenale.

Manifestari clinice

Sunt dependente de interferența hiperkaliemiei cu potențialul de membrană:

- Slăbiciune musculară, paralizii;
- Modificări cardiovasculare: tulburări de conducere, aritmii. Ele apar pe eletrocardiogramă de obicei în următoarea ordine, odată cu creșterea nivelelor de K^+:
  - T ascuțite, ample;
  - Crește intervalul PR (bloc atrioventricular grad I);
  - Bloc atrioventricular grad II sau III;
  - Lărgirea complexului QRS;
  - Aspect sinusoid prin înglobarea undelor T în complexele QRS lărgite;
  - Asistolie, fibrilație ventriculară.

Tratament

În tratarea hiperkaliemiei se pun urmatoarele probleme:

1) **Caracterul de urgență**

Se tratează agresiv pacienții cu hiperkaliemie însoțită de modificări electrocardiografice sau cu simptome semnificative (spre exemplu paralizii).

Beneficiază de tratament agresiv și sindroamele de liză celulară în care hiperkaliemia se poate agrava rapid, în intervale scurte de timp.

2) **Mijloace de tratament:**
   a) Îndepărtarea cauzelor. Această măsură terapeutică trebuie aplicată întotdeauna, însa este de multe ori insuficientă, deoarece efectele ei se observă doar în timp. Astfel, oprirea tratamentului cu spironolactonă duce la reducerea kalemiei în câteva zile-1 săptămână;
   b) Antagonizarea efectelor K^+ pe sistemul de conducere cardiac prin administrare de Ca iv– antagonizează direct efectul K^+ pe membrana celulară; acționează aproape instantaneu, dar efectul încetează foarte rapid (30 min) după oprirea administrării;
   c) Măsuri terapeutice cu acțiune rapidă dar tranzitorii acționează în general prin influențarea shiftului K^+ între interiorul și exteriorul celulei. Acționează în cca 30 minute, având durată de câteva ore.
      i) Alcalinizare;
      ii) Insulină. În afara pacienților cu diabet dezechilibrat, aceasta se administrează în soluții perfuzabile de glucoză, pentru a evita hipoglicemiile. Se administrează în general 2-4g glucoză la 1 unitate insulină cu acțiune rapidă;
      iii) Agoniști betaadrenergici (salbutamol iv) – utilizat mai rar;
   d) Eliminarea K^+ din organism:
      i) Renală:
         (1) diuretice de ansă - efect maxim câteva ore;
         (2) Tiazidice;
         (3) Alcalinizarea produce pe lângă intrarea K^+ în celule și o creștere a eliminării renale a excesului de bicarbonat, odată cu acesta fiind eliminat și K^+ (mecanismul anionilor neresorbabili)
      ii) Digestivă – rășini schimbătoare de ioni (adminiastrate per os sau sub formă de clismă: stimulează schimbul K^+/Na^+ la nivelul colonului. Acțiunea începe la 2-3 ore, efectul secundar fiind încărcarea cu Na (hipertensiune, hipervolemie);
      iii) Hemodializa – este o măsură foarte eficientă, necesită montarea unui abord vascular de dializă;
   e) Măsuri profilactice – se aplică în special la pacienții cu insuficiență renală cronică:
      i) Dieta restrictivă în K;
      ii) Evitarea medicamentelor hiperkaliemiante și în special asocierea lor;
      iii) Utilizarea diureticelor tiazidice;
      iv) Evitarea perioadelor de post (scade secreția de insulină);

v) Monitorizare strictă a kaliemiei.

Hipokaliemia

Hipokaliemia se definește ca scăderea kaliemiei sub 3,5 mEq/l.

Clasificarea etiopatogenetică a hipokaliemiei

1) Modificarea echilibrului între K intra si extracelular:
   a) Exces de insulină;
   b) Betasimpaticomimetice;
   c) Paralizia hipokaliemică familială:
   Poate avea cauze genetice sau poate fi indusă de hipertiroidism. Este precipitată de stress, alimentație sau poate apărea după efortul fizic; între episoade valoarea K^+ e normală;
   d) Intoxicații cu Bariu, Cesiu, hidroxicloroquină pot modifica proporția K^+ intra/ extracelular,
2) Eliminare crescută:
   a) Renală;
      i) Hiperaldosteronism:
         (1) Primar – Conn, sinteză exacerbată de aldosteron în anumite sindroame genetice;
         (2) Secundar – hipertensiunea renovasculară, hipovolemie;
      ii) Diuretice: tiazidice și de ansă;
      iii) Hipomagneziemia- interferează cu reabsorbția tubulară a K^+,
      iv) Acidoză tubulară renală tip 2 (pierdere de bicarbonat, împreună cu Na^+; creșterea ofertei distale de Na^+ duce la absorbția acestuia în celula principală din tubul colector la schimb cu K^+) sau tip 1 când este afectat schimbătorul distal H^+/K^+;
      v) Boli genetice:
         (1) sindrom Bartter -defect al absorbției Na^+-K^+-Cl^- în ramura groasă ascendentă a ansei Henle, tablou identic cu administrarea diureticelor de ansă;
         (2) sindrom Gittelman -defect al absorbției NaCl în tubul contort distal, tablou identic cu administrarea diureticelor tiazidice;
         (3) sindrom Liddle -mutație activatorie a canalului de Na^+ în tubul distal, reabsorbția continuă a Na la schimb cu K^+;
      vi) Vărsături înalte, cu conținut acid. Pentru corectarea alcalozei metabolice rezultate, bicarbonatul se va elimina prin urină, împreună cu Na^+, dar si K^+, creștera ofertei distale de Na^+ contribuie și ea la secreția de K^+;
   b) Digestivă:

i) Diaree;
ii) Implantarea ureterelor în colon (reabsorbția Na^+ conținut în cantitate crescută în urină la schimb cu K^+);

c) Pierderi cutanate (efort fizic în mediu foarte cald, arsuri);

3) Reducerea aportului de K.

Pentru diagnostic sunt esențiale:

- Identificarea HTA – anumite cauze (hiperaldosteronismul primar, hiperaldosteronismul secundar din stenoza de arteră renală, sindromul Liddle) se însoțesc de hipertensiune arterială, majoritatea celorlalte de hipotensiune și deshidratare.
- Măsurarea kaliuriei: o eliminare de $K^+ > 20$ mEq/zi în condiții de hipokaliemie înseamnă o cauză renală a pierderii de K^+.

Manifestări clinice

Manifestările principale sunt legate de modificarea potențialului de membrană, cu hiperexcitabilitate.

- Manifestările musculare se traduc prin slăbiciune musculară, parestezii ale extremităților și periorale, paralizii. Hipokaliemia severă poate produce rabdomioliză.
- Principalele manifestări cardiace pot fi urmărite pe EKG, în ordine:
  - Aplatizarea undei T;
  - Apariția undei U;
  - Extrasistole ventriculare ;
  - Tahicardii ventriculare, fibrilație ventriculară.

  Riscul aritmogen crește în condiții de hipomagneziemie.
- Manifestări renale:
  - Prin acidoza intracelulară (ieșirea K^+ din celule în hipokaliemie favorizează creșterea concentrației intracelulare de H^+) se stimulează o reabsorbție crescută de bicarbonat și sinteza exacerbată de amoniu;
  - Scade de asemenea răspunsul la ADH, cu reducerea capacității de concentrare urinară,
  - Hipokaliemia îndelungată produce o vacuolizare a celulelor tubulare proximale cu tablou de nefrită tubulointerstițială cronică (nefropatia hipokaliemică).

Principii de tratament

- Etiologic de câte ori este posibil.
- Suplimentare de K^+:
  - Parenteral, când deficitul este mare K <3 mEq/l sau există manifestări majore:
    - Lent – 30-40 mEq/h ;

    - Diluție- 30-40 mEq/l, preferabil vena centrală deoarece K^+ este iritant pentru endovenă și poate produce chiar necroze.
- Per os:
    - Dietă – fructe, legume proaspete;
    - Preparate cu K^+ : se preferă KCl, cu excepția unor situații particulare (bicarbonat de K^+ în hipokaliemia cu acidoză, fosfat de K^+ în hipokaliemia cu hipofosfatemie);
    - Diuretice economizatoare de K^+, IEC, ARA.

Echilibrul fosfocalcic

Majoritatea (99%) calciului (Ca) din organism se află cantonat în oase. Din Ca extraosos majoritatea este distribuit intracelular. Calciul extracelular se află:

- *sub forma ionică (50%) – calciul ionic (Ca^{2+});*
- *legat de fosfați și sulfați (10%);*
- *legat de proteine (40%).*

Calciul ionic este forma activă metabolic, a cărei concentrație este ținta mecanismelor reglatorii. Astfel, dacă măsuram Ca total trebuie să aplicăm corecții în funcție de proporția de legare de proteine. Aceasta se modifică în caz de acidoză, dar mai ales hipoproteinemie. În acest din urmă caz se aplică formula de corecție :

$$\text{Ca corectat} = \text{Ca măsurat} + 0.8 \times (4.5 - \text{albuminemie})$$

Calciul este absorbit în intestinul subțire pe cale transcelulară sau paracelulară sub influența vitaminei D. Este filtrat glomerular și apoi reabsorbit tubular :

- *In tubul proximal este reabsorbit urmând fluxul convectiv al reabsorbției de apă și sare. Creșterea volumului filtrat glomerular scade cantitatea de Na^+ absorbită proximal și consecutiv reabsorbția Ca, hipovolemia are efecte inverse.*
- *În ramura groasă ascendentă a ansei Henle absorbția Ca este cuplată cu cea a Na^+,K^+și Cl^- și este inhibată prin activarea unui receptor sensibil la Ca (Ca sensing receptor): creșterea concentrației de Ca rezultă în scăderea reabsorbției la aceste nivel.*
- *În tubul contort distal reabsorbția Ca se face activ (Ca-ATP-aza) ; utilizează un schimbător Na^+ /Ca bozolateral, și se află sub influența parathormonului (PTH) și vitaminei D.*

La fel ca și Ca, majoritatea fosforului (P) este cantonat în oase, sub 1% se găsește în spațiul extracelular. Aici circulă sub formă de săruri organice și anorganice.

Fosforul este absorbit în intestinul subțire sub controlul vitaminei D. În rinichi este filtrat glomerular iar apoi reabsorbit în tubul proximal prin cotransportori specifici cu Na^+ a căror activitate scade sub infuența PTH și fibroblast growth factor 23 (FGF 23). Rolul central al acestuia ca hormon fosfaturic este azi recunoscut. Pentru legarea de receptorul specific FGF23 are nevoie de un cofactor: klotho

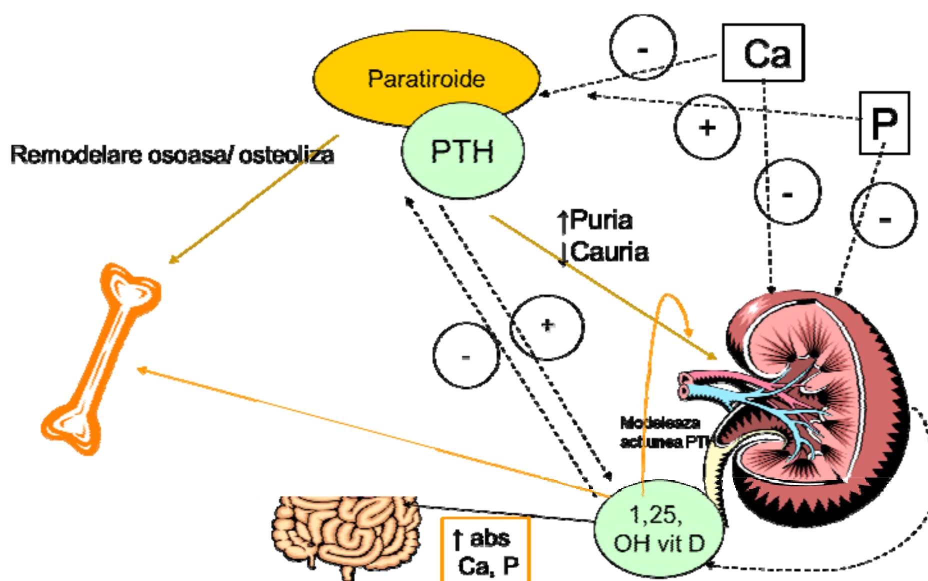


Figura 13.3 : Mecanisme reglatorii principale ale metabolismului fosfocalcic

Reglarea metabolismului fosfo-calcic este reprezentată în figura 13.3.

Parathormonul, *secretat de paratiroide are ca acțiuni principale :*

- *Creșterea reabsorbției tubulare distale de Ca și inhibarea reabsorbției de P,*
- *Crește turn-overul osos, stimulând atât osteoliza cât și osteosinteza, consecința este un eflux net de Ca din os,*
- *Stimulează 1 α hidroxilaza renală și sinteza formei active a vitaminei D.*

Reglare : sinteza de PTH este crescută sub influența:

- *Hipocalcemiei;*
- *Hiperfosfatemiei ;*
- *Hipovitaminozei D (valoarea prag a calcemiei la care se produce sinteza de PTH este crescută în absența vitaminei D).*

Vitamina D *este produsă sub influența radiațiilor în piele, pornind de la derivați ai colesterolului. Ulterior este hidroxilată în poziția 25 la nivelul ficatului și în poziția 1 α în principal la nivel renal. 1,25 dihidroxi vitamina D (1,25 (OH)2 vitD) este produsul cu cea mai mare activitate metabolică. Acțiuni :*

- *Stimulează absorbția intestinală de Ca și P;*
- *Modulează acțiunea osoasă și renală a PTH.*

Reglarea sintezei de 1,25 (OH)2 vitD:

- *Depinde de integritatea rinichiului (scade în insuficiența renală) ;*
- *Este crescută de :*
  - *Hipocalcemie, hipofostatemie ;*
  - *Hiperparatiroidism.*

Calcitonina *este un hormon sintetizat în celulele parafoliculare tiroidiene cu activitate redusă la adult. Inhibă absorbția intestinală de calciu, inhibă reabsorbția tubulară a acestuia și inhibă osteoliza osteoclastică, având o importantă acțiune hipocalcemiantă.*

Hipercalcemia

Se definește ca o creștere a calcemiei totale peste 10,5 mg/dl.

Clasifcare etiolopatogentică

Cauzele pot fi împărțite în trei categorii principale în funcție de patogeneză:

1. Mobilizarea crescută de Ca din oase :
   a. Hiperparatiroidismul (HPT) :
      i. Primar – este de multe ori datorat unor adenoame, deobicei solitare paratiroidiene, rareori are ca substrat hiperplazia difuză sau neoplazii, deobicei în cadrul MEN (multiple endocrine neoplazia). De multe ori Ca este la limita superioară a normalului sau doar ușor crescut În HPT primar ;
      ii. Hiperparatiroidismul terțiar : HPT secundar insuficienței renale se însoțește de obicei de hipocalcemie, care este un important stimul al sintezei exagerate de PTH în această situație. Când secreția paratiroidiană într-o glandă hiperplazică devine autonomă, vorbim de HPT terțiar; acesta se însoțește de hipercalcemie;
   b. Tumorală osoasă: metastatică (invazie directă), secreția paraneoplazică de PTH related peptide sau eliberarea unor factori de activare osteoclastici (mielomul multiplu);
   c. Imobilizare;
   d. Transplant renal pe fond de HPT secundar sever: „rezistența” osului la PTH dată de mediul uremic dispărând, acesta reacționează brusc la nivelele crescute de PTH rezultând hipercalcemie.
2. Eliberare din alte țesuturi – rabdomioliză – prin mobilizare sărurilor fosfo-calcice precipitate datorită hiperfosfatemiei în fazele incipiente;
3. Creșterea absorbției intestinale:
   a. Supradozaj/intoxicații cu vitamina D;
   b. Boli granulomatoase (se sintetizează vitamina D activă în inflamația granulomatoasă) ;
4. Scăderea excreției renale :
   a. Diuretice tiazidice :
      Prin hipovolemia pe care o generează cresc reabsorbția proximală a Na^+ și consecutiv și a Ca; scăderea concentrației intracelulare de Na^+ în celulele tubului distal ca urmare a blocării reabsorbției de NaCl va produce un gradient electric favorabil reabsorbției Ca din lumen și schimbului Na^+/Ca bazolateral;

b. Hipercalcemia hipocalciurică familială – boală genetică caracterizată prin hiperparatiroidism și reabsorbție tubulară crescută de Ca din cauza inactivării receptorului sensibil la Ca prezent în celulele tubulare renale și paratiroide.

Tabloul clinic

Manifestările clinice cele mai importante sunt:

- Neuromusculare – depresie, fatigabilitate, modificări SNC de tipul anxietate, disfuncție cognitivă, scăderea forței musculare ;
- Gastrointestinale – grețuri, vărsături, ulcer (creșterea secreției de gastrină), pancreatită (depozite de săruri de calciu), constipație ;
- Cardiovasculare – inotrop pozitiv, HTA, creșterea intervalului QT;
- Articulare – precipitare de săruri de Ca;
- Calcificări metastatice;
- Prurit cutanat datorat PTH crescut și depunerilor de săruri de Ca;
- Renal:
  - Afectarea tubulointerstițială prin depozite de săruri, nefrocalcinoză;
  - Depozitele intraluminale de săruri de calciu favorizează litiaza;
  - Scăderea capacității de concentrare a urinii;
  - Insuficiența renală este prerenală (vasoconstricție) în hipercalcemiile acute și se datorează afectării tubulointerstițiale, nefrocalcinozei sau litiazei în formele cronice.

În algoritmul diagostic al hipercalcemiei sunt esențiale:

- Confirmarea hipercalcemiei, identificarea simptomelor;
- Determinarea PTH diferențiază între hiperparatiroidism și alte cauze;
- Dacă PTH este normal se poate detemina 1,25 (OH)2 vitD care ajută la diagnosticul cauzelor absorbtive ale hipercalcemiei.

Tratament:

Principii terapeutice:

- Hipercalcemia ușoară/moderată, asimptomatică – nu necesită tratament imediat, se evită factorii care pot precipita hipercalcemia.
- Tratamentul se face de urgență dacă valoarea Ca depășește 14 mg/dl sau la pacienți cu simptomatologie severă și cuprinde triada hidratare, calcitonină, bifosfonați ca prime măsuri terapeutice, urmate de adaptarea tratamentului în funcție de situație.
  - Administrarea de soluții saline este o primă măsură terapeutică în toate cazurile. Aceasta corectează deshidratarea indusă de poliurie, iar aportul de Na^+ crește eliminarea urinară a Ca.

- Calcitonina - inhibă osteoclastele, dar are și efect calciuric. Este o măsură terapeutică foarte eficientă și rapidă, dar care este limitată în timp datorită apariției tahifilaxiei.
- Bifosfonați (pamidronat, acid zoledronic) – inhibă osteoclastele și eliberarea Ca din oase. Efectul se instalează ceva mai lent – 2-4 zile.

Tratament etiopatogenetic:

- Paratiroidectomie pentru HPT cu calcemie semnificativ crescută și simptomatic. Alternativ, substanțe calcimimetice (cinacalcet) inhibă secreția excesivă de PTH acționând asupra receptorului sensibil la calciu din celulele paratiroidiene și corectează hipercalcemia în aceste situații;
- Inhibarea osteolizei osteoclastice- bifosfonați – se continuă în hipercalcemiile maligne;
- Corticoizi – în inflamațiile granulomatoase;
- Creșterea excreției renale de Ca:
  - Diuretice de ansă (au efect hipocalcemiant prin interferența cu gradientul electrochimic care favorizează în mod fiziologic eliminarea de Ca la acest nivel);
  - Hemodializă cu soluții de dializă cu calciu scăzut;
- Scăderea aportului per os în cazurile de hipecalcemie absorbtivă.

Hipocalcemia

Se definește ca scăderea calcemiei totale <8.5 mg/dl.

Clasificare etiopatogenetică

Principalele cauze de hipocalcemie sunt:

- Hipoparatiroidism: post chirurgical, după administrarea calcimimeticelor, autoimun, boli genetice, postiradiere;
- Hipomagneziemia determină rezistența de organ și scăderea secreției de PTH;
- Pseudohipoparatiroidism: rezistența de organ la acțiunea PTH (genetic);
- Deficit de vitamina D –rezecții intestinale, boli hepatobiliare, malabsorbție;
- Chelarea calciului sub formă de săruri:
  - Hiperfosfatemia;
  - Pancreatita, rabdomioliză;
  - Transfuzii masive (citratul folosit pentru conservarea sangelui cheleaza Ca);
  - Chelatori de Ca;
- Fixarea Ca în oase: metastaze osteocondensante, bifosfonați.

Manifestări clinice

- Neuromusculare – parestezii periorale și în extremități, semnele Chvostek și Trousseau, tetanie, convulsii, astenie, iritabilitate, tulburări de memorie, confuzie;
- Cutanate – xerosis, eczeme, alopecie;
- Oculare: edem papilar în hipocalcemiile acute, cataractă;
- Cardiovasculare – hipotensiune arterială, creșterea QT, aritmii, inotrop negative;
- Modificări gastrointestinale – steatoree, aclorhidrie ;
- Modificări endocrine ;
- Scăderea densității osoase.

Tratament

- Tratament etiologic când este posibil.
- La pacienții simptomatici cu Ca sub 8 mg/dl se administrează tratament ;
- Suplimentare Ca per os (lapte sau preparate cu Ca) sau iv (Ca gluconic) ;
- Corectarea hipomagneziemiei când aceasta este concomitentă, altfel există rezistentă la repleția cu Ca;
- Asociat suplimentare de vitamina D când aceasta e deficitară ;
- Eventual asociere cu tiazidice pentru a diminua pierderile renale – mai ales în hipoparatiroidism.

Hiperfosfatemia

Se definește ca o creștere a fosforului seric peste 5.5 mg/dl.

Clasificare etiopatogenetică

1. Creșterea aportului exogen:
    a. Intoxicații cu vitamina D;
    b. Administrare excesivă de fosfați per os (pregătirea pentru colonscopie la pacienți cu boala cronică de rinichi) sau parenteral;
2. Eliberare endogenă crescută – liză tumorală, rabdomioliză, infarct intestino-mezenteric, acidoză lactică sau cetoacidoză (atât datorită acidozei cât și hipoxiei tisulare);
3. Scăderea excreției renale:
    a) Hipoparatiroidism ;
    b) Creșterea reabsorbției tubulare proximale a fosfaților în boli genetice (calcinoza tumorală familială);
    c) **Insuficința renală,** prin scăderea filtrării glomerulare este responsabilă de reducerea excreției de fosfați. În boala cronică de rinichi crește

compensator cantitatea de fosfat excretată /nefron funcțional cu prețul unei creșteri a FGF23 și PTH. Aceste modificări hormonale, alături de scăderea 1.25 (OH)2vit D au efecte sistemice negative cardiovasculare și de exacerbare a inflamației renale.

Tabloul clinic

Manifestările clinice sunt de trei tipuri:

- Asociată hipocalcemiei secundare (vezi manifestări hipocalcemie) ;
- Calcificări metastatice ;
- Prurit.

Tratament

Hiperfosfatemia severă acută poate fi amenințătoare de viață, în special din cauza hipocalcemiei asociate. Tratamentul este diferențiat în funcție de etiologie.

La pacienții fără insuficiență renală se stimulează excreția renală prin perfuzii cu ser fiziologic și alcalinizare.

Hiperfosfatemia la pacienții cu insuficiență renală are o abordare terapeutică particulară:

- Chelarea de fosfați la nivelul tubului digestiv: fosfații se găsesc în numeroase alimente, practic în toate alimentele care conțin proteine. Din acest motiv restricția alimentară de fosfați nu este realizabilă sau eficientă. Astfel, diminuarea absorbției digestive se obține prin chelarea fosfaților în tubul digestiv și formarea de săruri neabsorbabile. Substanțele chelatoare pot fi săruri de Ca, magneziu, aluminiu, fier sau substanțe neabsorbabile (sevelamer, lantanum);
- Eliminarea din organsim a fosfaților prin metode de epurare extrarenală;
- Profilaxie: utilizarea medicamentelor hiperfosfatemiante (vitamina D) conform unor indicații clare și protocoale stricte de supravghere.

Hipofosfatemia

Se definește ca scăderea fosforului seric sub 3 mg/dl.

Clasificare etiopatogenetică

1. Redistribuția P intracelular în detrimentul nivelului seric: translocarea masivă intracelulară a fosfaților are loc sub influența insulinei (renutriția pacienților cașectici, în recuperarea unei acidocetoze diabetice, alcoolism

cronic) sau sub influența pH intracelular crescut acut, de exemplu în alcaloza respiratorie;
2. Hungry bone : după paratiroidectomie apare uneori o depunere masivă de săruri fosfocalcice în osul osteopenic, care poate duce la hipofosfatemie;
3. Scăderea absorbției intestinale – deficit de vitamina D, chelatori de fosfor, steatoree, diaree;
4. Pierdere renală:
    a. Hiperparatiroidism;
    b. Diuretice;
    c. Acidoză metabolică;
    d. Defecte genetice – rahitism X linkat sau AD hipofosfatemic, mutații FGF23;
    e. Sindrom Fanconi – defect tubular proximal caracterizat prin glicozurie, ATR tip 2, aminoacidurie, uricozurie și fosfaturie;
    f. Posttransplant renal.

Tablou clinic

Manifestări clinice apar doar la hipofosfatemie extremă. Depleția de fosfat intracelular are consecințe funcționale asupra numeroase celule:
- Miopatie, insuficiență cardiacă, rabdomioliză în cazuri extreme;
- Manifestări SNC;
- Disfuncție eritrocitară, plachetară, leucocitară;
- Osteomalacie.

Tratament

Este necesar la hipofosfatemii severe sau la pacienții simptomatici.
Multe dintre hipofosfatemiile ușoare se vor corecta spontan după tratament etiologic (ex. cetoacidoza diabetică).

Suplimentarea de fosfor se face iv la pacienți simptomatici cu valori sever scăzute ale fosforului (sub 1 mg/dl), până la corecția parțială a valorilor (2 mg/dl). În rest, se folosesc preparate per os.

Tulburările echilibrului acidobazic

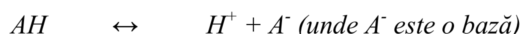
Noțiuni fiziopatologice

Concentrația ionilor de hidrogen este menținută în limite restrânse în organism datorită unor mecanisme foarte stricte deoarece orice modificare (exces, respectiv lipsă) a concentrației de ioni de hidrogen ar avea ca rezultat rapid alterarea funcțiilor celulare.
Concentrația ionilor de H^+ *este foarte mică, de aceea ca unitate de măsura convențională se folosește pH-ul: pH =-log* $[H^+]$*. Valorile normale se încadrează între 7,37-7,43.*

Excesul de ioni de hidrogen este anihilat prin două mecanisme:

1. *Tamponarea;*
2. *Eliminarea din organism.*

1. Tamponarea (neutralizarea) excesului de sarcini acide în organism are loc prin reacția cu diverse sisteme tampon. Principiul reacției este următorul :



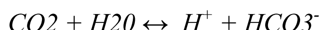
$AH \leftrightarrow H^+ + A^-$ *(unde* A^- *este o bază)*

Cele mai importante sisteme tampon sunt extracelulare (proteine, fosfat, bicarbonat, os) respectiv intracelulare (proteine, fosfat, hemoglobina).
Eficacitatea sistemelor tampon depinde atât de concentrația bazelor cât și de caracteristicile reacției chimice. Printre ele, sistemul tampon bicarbonat ocupă o poziție specială deoarece reactanții și produșii de reacție au o reglare duală: renală și respiratorie. Ecuația care definește acest sistem tampon este:



$CO2 + H20 \leftrightarrow H2CO3 \leftrightarrow H^+ + HCO3^-$

Deoarece în condiții fiziologice concentrația H2CO3 este mult inferioară celorlalți reactanți/ produși de reacție, ecuația se poate simplifica după cum urmează :



$CO2 + H20 \leftrightarrow H^+ + HCO3^-$

Acumularea de H^+ *determină deplasarea echilibrului reacției spre stânga. Creșterea excesivă a concentrației de CO2 este evitată datorită stimulării respirației, astfel încât echilibrul reacției poate fi orientat de la dreapta spre stânga atât cât este necesar, cu menținerea eficacității sistemului tampon.*

2. Producția cotidiană de H^+ *este de aproximativ 1 mEq/kg/zi. Există două căi principale de eliminare a excesului de acizi:*

- pe cale pulmonară sub forma de CO2,

- pe cale renală prin secreție tubulară. Un echivalent al « eliminarii » renale de H^+ *este și reabsorbtia bicarbonatului filtrat. Acesta se va regăsi în capilarele peritubulare sub forma de* $HCO3^-$*, astfel încât pentru fiecare moleculă de bicarbonat reabsorbită rămâne în lumenul tubular un ion de* H^+ *care este eliminat prin urină (vezi fig 14.1)*

Catabolismul hidraților de carbon și al grăsimilor are ca produs final CO_2*, care se elimină pe cale respiratorie și apă; o cantitate mai mică de lactat se produce de asemenea. Acesta, precum și acizii rezultați din catabolismul proteic sunt eliminați pe cale renală.*

Definiții

Acidemia respectiv alcalemia ar defini scăderea, respectiv creșterea valorilor pH, iar acidoza și alcaloza sunt procesele fiziopatologice care duc la acidemie, respectiv alcalemie. În practica curentă, se folosesc termenii de acidoză și alcaloză pentru modificările pH-ului. În tabelul următor sunt prezentate sintetic principalele dezechilibre acidobazice simple și modificările adaptative generate de acestea.

Tabelul 14. 1 – Dezechilibre acidobazice simple

Dezechilibru	**pH**	**Modificare primară**	**Modificare adaptativă**
Acidoză metabolică	↘	HCO3 ↘	pCO2 ↘
Acidoză respiratorie	↘	pCO2↗	HCO3 ↗
Alcaloză metabolică	↗	HCO3 ↗	pCO2↗
Alcaloză respiratorie	↗	pCO2 ↘	HCO3 ↘

Acidoza metabolică

Se însoţeşte de scăderea pH sub limita inferioară a normalului prin adiţia de acizi sau pierderea de baze.

Clasificarea acidozei ţine cont de două elemente :

- Hiatusul anionic (HA);
- Etiopatogenie.

HA se defineşte ca şi diferenţa între principalii ioni pozitivi (Na^+) şi negativi (anionii Cl^- şi bicarbonat) din spaţiul extracelular după formula :

$HA = Na^+ - (Cl^- - HCO3^-) = 12 \pm 4$ mEq/l

În realitate există o electroneutralitate a spaţiului extracelular deoarece există atât cationi cât şi anioni care nu se măsoară în mod uzual, aceştia din urmă fiind mai numeroşi şi reprezentaţi în principal de sarcinile negative ale proteinelor plasmatice.

În funcţie de HA se definesc acidoze metabolice cu HA normal sau crescut.

Acidoza metabolică cu HA normal (hipercloremică)

Rezultă din pierdere de $HCO3^-$ urmată de o retenţie echivalentă de Cl^- (retenţie la nivel renal pentru menţinerea electroneutralităţii) sau adiţie de acizi care conţin Cl^-.

Clasificare etiopatogenetică

1. Pierderea de baze se poate face pe cale:
    a. digestivă (diaree, anastomoză ureterointestinală);
    b. renală – acidoza tubulară renală;
2. Aport de acid care conţine Cl^- – (HCl, NH4Cl).

Într-o acidoză metabolică cu HA normal (hipercloremică) prin pierdere de baze primul pas este diferențierea între pierderea renală –acidoza tubulară renală (ATR)- și prierderea extrarenală (digestivă). Aceasta se face prin determinarea pH urinar și a hiatusului anionic urinar.

– *pH-ul urinar este în general acid în cauzele extrarenale (datorită secreției renale acide în încercarea de corecție a acidozei) și alcalin în cele renale (acidifierea urinii fiind deficitară), dar variază în funcție de disponibilitatea de amoniu (poate fi alcalin chiar la acidifiere renală corectă dacă cantitatea de amoniu sintetizată e mare cum este cazul diareei cu hipokaliemie. Deasemenea în ATR2 în caz de acidoză severă pH-ul urinar poate coborî sub 5.5 deoarece acidifierea renală este păstrată.*

– *Hiatusul anionic urinar reflectă cantitatea de amoniu generată în tubi pentru a tampona sarcinile acide excretate (vezi mai jos acidifierea distală). În acidozele hipercloremice de origine renală aceasta este insuficientă pe când în acidozele hipercloremice de origine extrarenală sinteza de amoniu este crescută corespunzător. Deoarece amoniul urinar este dificil de măsurat el poate fi dedus din măsurarea hiatusului anionic urinar (HAU) HAU=(Na^+ urinar+ K^+ urinar)- Cl^- urinar. Acesta este în general pozitiv. In condiții de acidoză hipercloremică extrarenală prin creșterea cantitații de amoniu urinar care se elimină cu o cantitate echivantă de Cl^- (crește Cl^- urinar) HAU devine negativ, pe cînd în cea de origine renală rămâne pozitiv.*

Acidoza metabolică cu HA crescut (hipercloremică) prin pierdere extrarenală de bicarbonat

Este o acidoză metabolică hipercloremică cu HAU negativ și cu pH urinar în general acid (deși o stimulare importantă a amoniogenezei tubulare în poate rezulta în pH urinar alcalin).

Mecanismul este pierderea digestivă a anionului bicarbonic ($HCO3^-$), cuplat cu Na^+. Hipovolemia consecutivă duce la reabsorbție crescută de Na^+ și apă în tubul proximal ; aceasta se face cuplat cu reabsorbția de Cl^- pentru păstrarea electroneutraității. Astfel pierderea de bicarbonat este înlocuită echimolecular cu Cl^-. Un mecanism similar apare în diversiunile ureterului în tubul digestiv. Cl^- urinar abundent activează schimbatorul Cl/ HCO3 intestinal și duce la pierdere de bicarbonat. Deasemenea excesul de NH4Cl din lumenul

este reabsorbit și metabolizat la nivel hepatic cu consum echimolar de bicarbonat.

Acidoza metabolică prin adiție de acizi conținând Cl

Este o acidoză metabolică hipercloremică datorată adiției de acizi conținând Cl^-. Dupa tamponarea acidului de către bicarbonatul plasmatic hiatul anionic rămâne constant datorită hipercloremiei.

Acidoza tubulară renală (ATR)

Există 3 forme de ATR: proximală (tip 2), distală (tip1) şi tip 4.

ATR proximală (tip 2)

ATR tip 2 se caracterizează printr-un defect de reabsorbţie proximală a bicarbonatului.

Mecanismul *de reabsorbţie al bicarbonatului în tubul proximal este redat mai jos (figura 14. 1). Presupune descompunerea acidului carbonic sub influenţa anhidrazei carbonice din marginea în perie, în CO2 şi apă, care trec conform gradientului de concentraţie prin membrana celulară. Sub influenţa anhidrazei carbonice intracelulare se generează din nou bicarbonat care eliberează anionul bicarbonic. Per ansamblu, anionul bicarbonic trece din lumenul tubular în capilarul peritubular.* H^+ *secretat proximal este recirculat în acest proces de reabsorbţie. Majoritate bicarbonatului fitlrat este reabsorbit astfel în tubul proximal.*

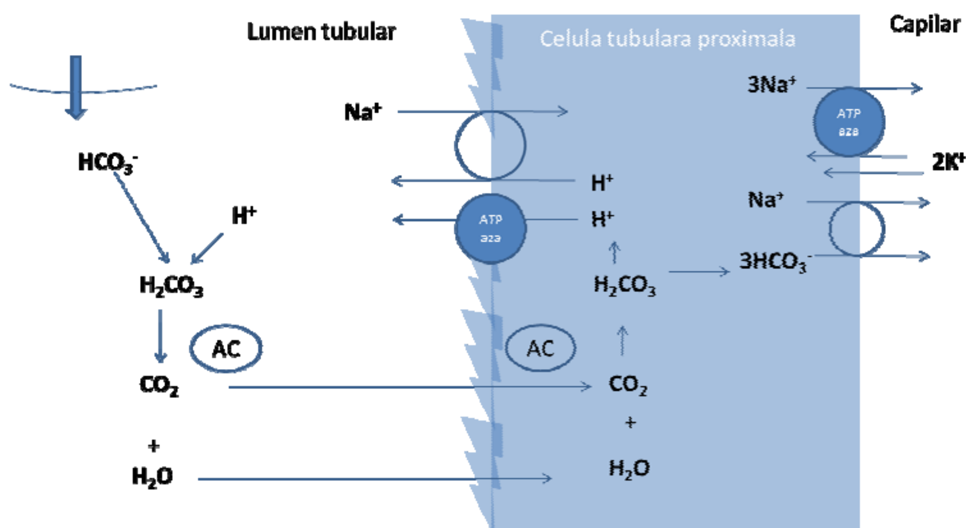


Figura 14. 1 : Secreția de hidrogen și reabsorbția bicarbonatului în tubul proximal.

Diagnostic : În ATR proximală acidifierea renală distală este conservată, ceea ce asigură o eliminare eficientă a acizilor în caz de acidoză severă. În general, este vorba de modificarea pragului de reabsorbţie a bicabonatului (există pierdere urinară doar dacă bicarbonatemia depăşeşte 16-

18 mEq/ l faţă de 24- 26 care este pragul normal). Astfel, pacientul se prezintă cu o

- Acidoză moderată;
- Păstrarea acidifierii distale (pH urinar <5,5 în acidoza metabolică severă);
- HAU pozitiv;
- K^+ scăzut (pierdere de bicarbonat însoțit de Na^+, crește disponibilitatea de Na^+ în tubul distal, schimb K^+ cu Na^+ în tubul distal);
- Alte disfuncţii ale tubului proximal (sindrom Fanconi).

Cauzele cele mai frecvente sunt :

- Medicamente: acetazolamida, ifosfamida;
- Mielom multiplu;
- Toxice : Pb, Cd, Hg, Cu;
- Sindrom Fanconi;
- Boli genetice la copii.

Deoarece acidoza este moderată, repercusiuni clinice se pot întâlni doar la copii. La aceştia, acidoza, în perioadele de creştere, poate duce la deficite staturale şi osteodistrofii.

Tratamentul este necesar doar la copii în perioada de creştere si implică doze mari de alcaline (>15mEq/kg/zi- se pierd prin urină) sub formă de bicarbonat sau citrat de Na sau de K.

ATR distală tip 1

ATR tip 1 este caracterizată printr-un deficit de secreţie distală de H^+.

***Mecanismul** de secreţie distală a H^+ în celulele intercalate (α) este redat mai jos (figura 14.2). Secreţia se face activ, împotriva gradientului de concentraţie, dar depinde de realizarea gradientului electrochimic optim prin reabsorbţia de Na^+ în celulele principale adiacente. Hidrogenul se combină în lumenul tubular cu sisteme tampon care permit eliminarea unei cantităţi mai mari de H^+ fără scăderea excesivă a pH-ului urinar. Tamponarea H^+ de către sisteme tampon precum fosfatul (numită aciditate titrabilă) este limitată de filtrarea glomerulară a acestor substanțe tampon. Un rol deosebit îl are sistemul $NH3/NH4^+$. Amoniacul este produs și secretat în tubul proximal pornind de la glutamină; sinteza de amoniac la acest nivel este stimulată de acidoză și hipokaliemie și poate fi crescută în funcție de necesități. Amoniacul este apoi reabsorbit la nivelul ramurii groase ascendente a ansei Henle și secretat din nou în tubul colector unde se combină cu H^+ dînd naștere la $NH4^+$.*

Există un subtip de celule intercalate (β) care sunt capabile de secreție de bicarbonat, fiind imaginea în oglindă a celulelor de tip α.

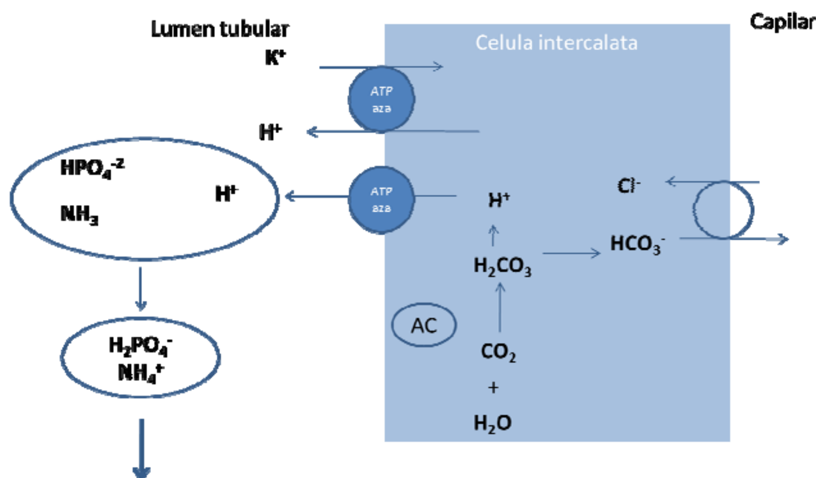


Figura 14.2: Secreția de hidrogen în tubul distal

Deficitele de acidifiere distală pot fi date de :

- *Defect al pompei de protoni din celulele intercalare ;*
- *Deficit al schimbătorului H^+/K^+ din celulele intercalare;*
- *Defect al schimbătorului bazolateral de HCO_3^-/Cl^- ;*
- *Creștera permeabilității tubului distal cu back-leak al H^+ secretat;*
- *Defect la nivelul celulelor principale care impiedică generarea gradientului electrochimic necesar pentru secreţia eficace de H^+.*

O complicaţie frecventă este litiaza renală (uneori este motivul de prezentare). Mecanismele responsabile sunt:

- Urina alcalină care favorizează precipitarea de fosfat de calciu;
- Hipocitraturie:
  Citratul urinar este un factor antilitogen pentru litiaza calcică. Datorită acidozei intracelulare are loc inhibarea sintezei de citrat în celulele tubulare și metabolizarea citratului la bicarbonat pentru a compensa acidoza ;
- Mobilizarea Ca din os datorită acidozei și creșterea calciuriei.

Diagnostic :

- Acidoza metabolică hipercloremică;
- pH urinar > 5.5;
- Hiatus anionic urinar pozitiv.

Tabloul este cel al unei acidoze mai severe, cu pH urinar constant peste 5.5 chiar şi după o sarcină acidă acută. În funcţie de mecanismul implicat, K^+ seric poate fi scăzut (deobicei) sau crescut.

Frecvent se însoțește de litiază.

Cauzele mai frecvente ale acestui tip de ATR sunt :

- Boli autoimune - Sjogren, lupus eritematos sistemic;

– Rejet transplant renal;
– Amfotericina B;
– Uropatia obstructivă;
– Genetice.

Tratamentul constă în suplimentare alcalină (1mEq/kg), se face pe tot parcursul vieţii (acidoza este mai severă, suplimentul alcalin este mai eficient deoarece nu se pierde bicarbonat în urină).

ATR tip 4

ATR tip 4 – este datorată unei hiposecreţii sau responsivităţii tubulare scăzute la aldosteron.

Mecanism

Aldosteronul influenţează echilibrul acidobazic prin (figura 14.3):

– *Gradientul electrochimic generat sub influența sa de celulele principale;*
– *Stimularea directă sau prin hipokaliemie asociată a secreţiei de amoniu;*
– *Stimularea pompei de protoni din celulele intercalate.*

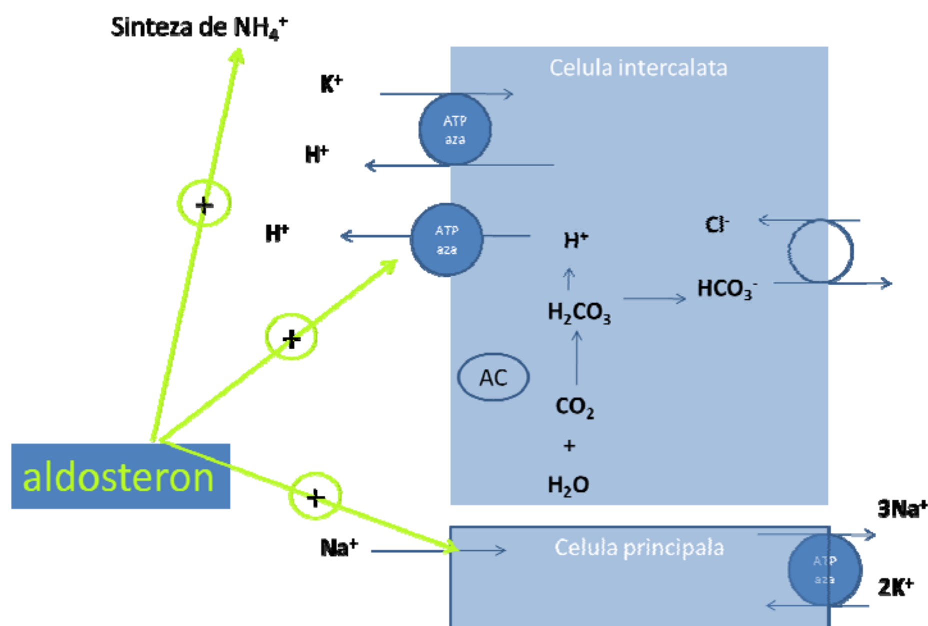


Figura 14.3 : Influența aldosteronului asupra secreției acide

Diagnostic

Acidoza este în general uşoară şi nu necesită tratament, principala problemă a acestor pacienţi este hiperkaliemia.

Etiologiile cele mai importante la adult sunt :

- Diabetul zaharat (hiperfiltrarea îndelungată duce la hiporenininsm cu atrofia apartului juxtaglomerular);
- Nefropatii tubulointerstiţiale cronice;
- Medicamente: antiinflamatoare nonsteroidiene, blocanția ai axului renină-angiotensină-aldosteron, spironolactona.

AM cu hiatus anionic crescut

Este consecinţa pierderii de baze care nu sunt înlocuite echimolecular cu Cl^- sau adiţiei de acizi fără clor.

Tabloul clinic

AM cu HA crescut pot fi severe iar manifestările clinice zgomotoase. Manifestările clinice ale AM implică mai multe sisteme :

- SNC – alterarea stării de conştienţă;
- Cardiovascular: inotrop negativ, vasodilataţie periferică şi vasoconstricţie centrală;
- Os: demineralizare;
- Metabolic:
  - ↗ K^+, Ca;
  - ↘ Na^+ ;
  - Hipercatabolism ;
- Respirator: hiperventilaţie cu inspir/pauză/expir/pauză – «respiraţia pătrată» KUSSMAUL, dispnee făr modificări obiective «dispnea sine materia».

Clasificare etiopatogenetică

Principalele ***cauze, mecanisme patogenetice si măsuri terapeutice*** sunt sintetizate în tabelul 14. 2.

- In cetoacidoza diabetică se acumulează cetoacizi (acetoacetat, β hidroxibutirat). Aceștia generază acidoză prin legarea bicarbonatului seric, anionii cetoacizilor astfel rezultați vor fi eliminați renal împreună cu Na^+ și K^+. Tratamentul etiologic cu insulină rezolvă singur acidoza prin conversia metabolismului cetoacizilor şi sinteza de bicarbonat. Se administrează bicarbonat doar la acidoza severă şi după corectarea hipokaliemiei.

Tabelul 14.2 : Acidoza metabolică cu hiatus anionic crescut

Cauza	Metabolitul responsabil de acidoză	Tratament
Acidocetoza diabetică	cetoacizi	insulina
Denutriţia	cetoacizi	realimentare
Intoxicaţia alcoolică acută	cetoacizi	hidratare, glucoză, tiamină
Intoxicaţia cu salicilaţi	acid salicilic, lactic	lavaj gastric, diureză alcalină, dializă
Uremia	acizi organici	bicarbonat, dializă
Intoxicaţia cu metanol	acizi organici (formic)	etanol, dializă, tiamină
Intoxicaţia cu etilenglicol	glicolat, acizi organici	etanol, fomepizol, dializă
Acidoza lactică	acid lactic	etiologic, bicarbonat

- Patogeneza este similară și în denutriție sau în inoxicația alcoolică acută. Cetoacizii acumulați vor fi metabolizați cu ajutorul secreției endogene de insulină stimulată de realimentare sau de perfuziile cu glucoză.
- AM cu HA crescut din insuficienţă renală este dată de retenţia anionilor fosfat şi sulfat din cauza filtrării glomerulare insuficiente. O componentă de ATR (deficit de sinteză a amoniacului datorită disfuncţiei tubulare) poate fi şi ea prezentă, generând astfel AM cu HA normal. Tratmentul este cu bicarbonat de Na^+ iar în scăderea severă a filtrării glomerulare, cu hemodializă
- Etilenglicolul și metanolul sunt relativ netoxici în comparație cu produșii rezultați din metabolizarea lor. Primul pas este metabolizarea lor prin alcoool dehidrogeneza hepatică generând produși intermediari de metabolism responsabili de o acidoză profundă. În plus prin metabolizarea etilenglicolului apare insuficința renală acută (efectul tubulotoxic al glicolatului, obstrucție tubulară prin cristale de oxalat) iar prin cea a metanolului apare acidul formic care produce toxicitate oculară. Atât etilenglicolul cît și metanolul, dar și produșii lor de metabolism pot fi

eliminați eficient prin dializă. Prin utilizarea de inhibitori specifici ai alcooldehidrogenazei hepatice, etilenglicolul și metanolul pot fi mentinuți nematabolizați pînă la eliminarea prin dializă.

- Intoxicația cu salicilați decuplează fosforilarea oxidativă și produce o acidoză lactică, dublată de acumularea de acid salicilic. Asociat coexistă o alcaloză respiratorie. Se tratează suportiv cu corectarea acidozei și alcalinizarea urinii, ceea ce crește eliminarea renală a salicilatului. In intoxicații severe se poate utiliza hemodializa.
- Acidoza lactică este de două tipuri :
  - tipul A – sinteza crescută de lactat din piruvat în anaerobioză tisulară (şoc septic, cardiogen, hipovolemic, exerciţiu fizic intens, convulsii);
  - tipul B - metabolism mitocondrial redus al lactatului (insuficienţa hepatocelulară, medicamente, biguanide).

Se recomandă prudenţă în administrarea de bicarbonat în cazul acidozei lactice de tip A deoarece administrarea precoce sau excesivă a bicarbonatului corectează, ce e drept, pH-ul arterial, dar cu preţul unei acumulări în microcirculaţie a unui exces de CO2. Acestea nu se mobilizează în condiţii de hipoperfuzie şi duce la agravarea acidozei tisulare, putând greva negativ tabloul clinic şi evoluţia. Se tratează susbstitutiv doar acidozele severe cu pH sub 7,1.

Pasul inițial în tratamantul AM cu HA este etiologic. În plus, cu excepția restricțiilor amintite la acidoza lactică și cetoacidoza diabetică, tratamentul acidozelor este substitutiv, cu bicarbonat de Na^+ iv.

Alcaloza metabolică

Alcaloza metabolică se caracterizează prin pH >7.45 cu creșterea bicarbonatului seric. Este mai rară decât acidoza metabolică dar pune probleme importante de diagnostic și tratament.

Clasificare etiopatogenetică

Mecanismele implicate pot fi:

1. Depleție de Cl^-. Pierderea de Cl^- este urmată de reabsorbție de bicarbonat:

Mecanisme :

- *Datorită scăderii Cl^- urinar, Na^+ va fi reabsorbit în tubul proximal și ansa Henle prin schimb cu H^+, cu prețul generării unei molecule de bicarbonat. Astfel bicarbonatul filtrat va fi reabsorbit, nepermițând corectarea alcalozei*
- *Secreția activă de bicarbonat în celule intercalate de tip β este dependentă de disponibiltatea Cl^- (schmibător $Cl^-/HCO3^-$).*
- *Hipocloremia inhibă absorbțita de $Na^+/K^+/Cl^-$ in ramura groasă ascendentă a ansei Henle și generează o disponibilitatea crescută de Na^+ distal, ambele mecanisme cotribuie la pierderea urinară de K^+;*

- Hipopotasemia rezultată din depleția associată de K^+ (pierderi urinare) accentuează alcaloza prin stimularea secreției acide distale (ATP-aza luminala H^+/K^+), crește sinteza de amoniu și pe cea de aldosteron;
- Contracția volemică asociată stimulează secreția de aldosteron și exacerbează mecanismele de mai sus.

Pierderea de Cl^- poate avea loc prin:

a. pierdere de digestivă. Se produce prin văsături cu conținut de lichid gastric sau aspirație nazogastrică. Alcaloza este cu atât mai importantă cu cât se pierde pe lîngă Cl^- și acid, conținutul acid al lichidului gastric fiind deobicei important.

b. Pierdere de Cl^- pe cale urinară :

   i. Diuretice ;

   ii. Boli genetice (sindroame Bartter, Gittelman, Liddle).

2. Hiperaldosteronism primar;
3. Aport de substanţe alcaline (bicarbonat, pansamente gastrice);
4. Alcaloza posthipercapnică (apare prin rezolvarea bruscă – de exemplu prin instituirea unei ventilaţii mecanice – a cauzei unei acidoze respiratorii compensată anterior prin creşterea bicarbonatului seric).

O alcaloză metabolică se corectează spontan prin eliminarea urinară de bicarbonat dacă nu există *factori de întreținere* : ***defict de Cl^-, K^+, hipovolemie***.

Tabloul clinic

Alcaloza este în general bine tolerată dacă nu este foarte severă, riscurile pot deriva din hipokalemia asociată.

Manifestările alcalozei metabolice sunt :

- Cardiovasculare - vasoconstricţie, aritmii;
- Ale sistemului nervos central (convulsii, confuzie);
- Hipoventilaţie cu hipoxemie,
- Metabolice: hipopotasemie, hipomagneziemie, hipocalcemie, glicoliză.

Tratament

Tratamentul este etiologic de câte ori este posibil.

O mare parte dintre alcalozele metabolice sunt responsive la administrarea de ser fiziologic care corectează factorii de întreţinere ca hipocloremia și hipovolemia. Corecţia hipokaliemiei este de asemenea obligatorie. Acidifierea mediului intern este rareori necesară (de exemplu cu acetazolamida, NH4Cl).

Acidoza respiratoire

Este datorată incapacităţii de eliminare a CO_2 prin ventilaţie.

Cauzele sunt boli pulmonare sau afecţiuni ale căilor aeriene, afecţiuni neuromusculare sau neurologice care afectează respiraţia, afecţiuni ale cutiei toracice sau insuficienţa circulatorie severă. Adaptarea imediată constă în tamponarea excesului de CO2 cu creşterea bicarbonatului plasmatic. Într-un timp secund apare eliminarea renală a excesului de acid cu reabsorbţie echivalentă de bicarbonat (ore-zile). Astfel, adaptarea (creşterea bicarbonatului) în acidozele respiratorii cronice este mai amplă decât în cele acute.

Manifestările clinice sunt dependente de acidoză, dar şi de hipercapnia însăşi (iritabilitate, agresivitate, confuzie, comă), modificări neurologice periferice, vasodilataţie periferică, creşterea debitului cardiac, puls amplu, diaforeză. Dacă se adaugă hipoxemie, tabloul se poate modifica (hipotensiune, şoc, aritmii, etc).

Tratamentul este cel al afecţiunii cauzale.

Alcaloza respiratorie

Este cauzată de scăderea CO_2 secundar hiperventilaţiei.

Cauzele pot fi reflexia hipoxemiei tisulare, stimularea SNC (anxietate, psihoze, febră, leziuni organice, medicamente) sau stimularea receptorilor toracici.

Răspunsul adaptativ este scăderea imediată a HCO_3^- prin tamponare (minute), urmată de scăderea reabsorbţiei renale de bicarbonat (ore/zile).

Manifestările clinice sunt: parestezii, confuzie, tetanie, convulsii.

Tratamentul este cel al bolii subjacente.

Litiaza urinară

Litiaza renală se referă la formarea de calculi în tubii renali sau în sistemul colector, deşi în practica clinică calculii se obiectivează destul de frecvent și la nivelul ureterelor sau a vezicii urinare.

Epidemiologie

Litiaza renală este o patologie des întâlnită, înregistrând în ultimii ani o creştere importantă a prevalenţei şi incidenţei în întrega lume (cu o incidenţă de aproximativ 1/1000 persoane anual). La această creştere poate contribui accesul mai facil la mijloace de diagnostic imagistice moderne cât şi anumiți factori dietetici, climaterici, precum și creşterea prevalenţei obezităţii şi a sindromului metabolic.

Riscul de a avea litiază renală pe parcursul vieţii este de aproximativ 10% în ţările dezvoltate, iar riscul de avea o recurenţă după un prim episod de litiază renală este estimat ca fiind mai mare de 50% la 10 ani.

Factori asociaţi cu riscul de a forma calculi:

- Intrinseci: vârsta, sexul (bărbaţi:femei 4:1), rasa (mai frecvent la caucazieni şi asiatici).
- Extrinseci: consumul de apă (risc crescut la un aport de sub 1,2 litri pe zi), dieta (consum crescut de proteine de origine animală, consumul crescut de sare, dieta restrictivă în calciu, bogată în oxalţi), sedentarismul, factori climaterici, anotimpul (mai frecvent vara), administrare de suplimente de vitamina D.

Compoziţia calculilor diferă în funcţie de zona geografică, calculi de acid uric fiind mai frecvenţi în zona Mediteraniană şi Estul Mijlociu. În America de Nord şi în Nordul Europei aproximativ 75% din calculi sunt formaţi din oxalat de calciu (cu sau fără amestec de fosfat de calciu), aproximativ 5% sunt formaţi din fosfat de calciu pur, 5-15% din acid uric, 10% din struvit şi carbonat de apatită, iar 1% din cistină. Acelaşi pacient poate avea calculi micşti (de exemplu oxalat de calciu şi acid uric).

Patogeneză

În urină concetraţia de calciu, oxalat şi a altor constituienţi este sufient de mare pentru a determina formarea de cristale la aproape toţi indivizii, însă în realitate acest lucru nu se întâmplă doarece în urină există anumite substanţe numite *inhibitori.*

Cel mai importanat dintre inhibitori este citratul care inhibă formarea cristalelor, chelează ionii de calciu din urină, determină scăderea numărului de ioni de calciu liberi, împidicând astfel legarea acestora cu oxalaţi şi anionii de fosfat. Alte substanţe inhibitoare sunt pirofosfatul, glicozamine, nepfrocalcin, proteina Tamm Horsfall. Formarea calculilor începe atunci când apare fenomenul de supersaturare a unui element care este în mod normal solubil în urină. Se iniţiază astfel procesul de nucleere a cristalelor. Nucleerea poate să fie omogenă (în cazul calculilor non calcici: acid uric, cistină, struvit) sau heterogenă (calculii pe bază de calciu). Nucleerea cristalelor, creşterea, agregarea şi retenţia cristalelor reprezintă paşi fundamentali în procesul de formare al calculilor, aceste procese fiind în mod normal contracarate de substanţele inhibitoare.

În ceea ce priveşte litiaza pe bază de calciu există mai multe teorii legate de formarea acesteia. Teoria clasică sugerează că îniţial cristalul se formează la nivelul ductului colector, acesta se ataşează la nivelul epiteliului tubular, frecvent la nivelul vârfului papilei, unde creşte în dimensiuni prin depozitare ulterioară de material cristalin. O altă teorie sugerează că iniţial cristalele se formează în interstiţiul medular, fiind compuse preponderent din fosfat de calciu care apoi erodează în papilele renale, crescând în dimensiuni prin acumulare de cristale de oxalat de calciu sau fosfat de calciu.

Principalii constituenţi ai calculilor sunt: oxalatul de calciu (mono sau dihidrat), fosfatul de calciu, fosafat amoniaco magnezian, acidul uric, cistina.

Principalele tipuri de calculi şi caracteristicile lor sunt ilustrate în tabelul următor.

Tabel 1. Principalele tipuri de calculi şi caracteristicile lor.

Tipul de calcul	Tipul de cristal	Caracteristici	Factori de risc
Litiaza pe bază de calciu	Oxalat de calciu	*Radioopaci* Se formează la *orice pH urinar*	Favorizaţi de ➢ Hipercalciurie, hiperoxalurie, hipocitraturie, hiperuricozurie (se formează un nucleu pe care se depun cristale de oxalat de calciu) ➢ Dieta: - Aport hidric redus - Dietă săracă în calciu (favorizează hiperoxaluria) - Dietă bogată în oxalaţi - Aport crescut de proteine origine animală - Apor crescut de sare ➢ Medicamente ce cresc excreţia urinară de calciu: cortocosteroizi, furosemid, vitamina D ➢ Medicamente ce cresc excreţia urinară de oxalaţi (doze mari de vitamina C) ➢ Anomalii anatomice: rinichiul în burete ➢ Anumite patologii asociate cu: - Hipercalciurie (hipercalciuria idiopatică, hiperparatiroidismul
	Fosfat de calciu (apatita)	*Radioopaci* Se formează la pH urinar *alcalin*	

			primar, boli granulomatoase, sarcoidoză, boala Paget, imobilizare, metastaze osoase) - Hipocitraturie (acidoza tubulară renală distală, diaree cronică, ureterosigmoidostomie) - Hiperoxalurie (hiperoxaluria primară tip I şi II, deficit de piridoxină, malabsorţie, diaree cronica, disboiză intestinală) - Hiperuricozurie (guta, defecte tubulare - calculi micşti de calciu şi acid uric) ➢ Diureză redusă (<1L)
Litiza de acid uric	Acid uric	*Radiotransparenţi* Se formează la *pH urinar acid*	Favorizaţi de: ➢ Aport hidric redus ➢ Hiperuricozurie ➢ Anumite patologii: - Guta - Diabetul zaharat de tip 2
Litiaza de fosfat amoniaco-magnezian	Struvit	*Slab radioopaci* Se formează la pH *urinar alcalin* Frecvent de dimensiuni mari, coraliformi Frecvent asimptomatici, dar cu complicaţii multiple	Necesită *obligatoriu* prezenţa unei infecţii urinare de tract urinar superior cu germeni ureazoformatori (determină descompunerea ureei în amoniu şi dioxid de carbon, rezultând astfel o urină alcalină ce predispune la formare de cristale fosfat amoniaco magnezieni şi de fosfat de calciu) Germeni incriminaţi: *Proteus, Klebiella, Pseudomonas.* ! E.Coli nu este germene producător de urează, deci nu este implicat în apariţia acestor tip de calculi
Litiaza de cistină	Cistină	*Slab radioopaci* Se formează la *pH urinar acid* Frecvent calculi coraliformi	Frecvent asociază cistinuria erediatră, boală rară
Xantina, Glicina, Siliciu, Micşti (rar)	Xantină	*Radiotransparenţi*	Deficit genetic de Xantinoxidază Datorită unor medicamente (alopurinol, indinavir)

Manifestări clinice

Manifestări caracteristice:

1. Colica renală: durerea apare de obicei odată cu pasajul calculului din pelvisul renal în ureter determinând obstrucţie parţială sau totală – durerea fiind unilaterală, violentă, în general determină pacientul să solicite consult medical. La examenul clinic se constată sensibilitatea unghiului costovertebral ipsilateral.

> Deşi este denumită colică renală în realitatea durerea nu dispare ci doar de atenuează, durerea nu este inflenţată de poziţie, pacientul încearcă să işi gasească o pozitie de comfort însă nu o găseşte.
>
> Durerea iradiază în funcţie de localizare: anterior în abdomen (dacă e localizată în ureterul superior), în labii, respectiv testiculul ipsilateral (calcul localizat în ureter, porţiunea inferioră), poate determina senzaţie de micţiune imperioasă (dacă e localizat la joncţiunea uretrovezicală).

2. Greţurile şi vărsăturile pot acompania durerea.
3. Hematurie microscopică (sau macroscopică) poate acompania colica renală. Rar poate să apară hematurie macroscopică chiar şi în absenţa durerii.
4. Alte prezentări (rar): semne de infecţie urinară, anurie sau insufiecienţă renală acută (dacă există litiază renală obstructivă bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic morfologic sau funcţional).

> Deseori litiaza renală este *simptomatică*, depistată întâmplător. Chiar şi calculii de dimensiuni mari, uneori chiar şi obstructivi pot sa rămână asimptomatici pentru o peroadă lungă de timp.

Abordarea pacientului cu un prim episod de litiază renală

În practica clinică de cele mai multe ori dacă există un singur episod izolat de eliminare a unui calcul mai ales la un pacient tînăr, aparent sănătos nu se face o evaluare metabolică complexă. În aceste cazuri se recomnadă măsuri generale precum aport hidic bogat, regim dietetic hiposodat, restricţie dietetică de proteine de origine animală.

> Există numeroase dezbateri privind abordarea unui prim episod de litiază renală (este discutabil dacă un bilanţ metabolic complex ar trebui efectuat imediat după un prim episod de litiază renală sau dacă acest bilanţ ar trebui efectuat doar la pacienţii cu episoade repetate de litiază renală sau la pacienţii cu calculi ce cresc în dimensiuni). Totuşi având în vedere riscul

mare de recurenţă după un prim episod şi datorită faptului că profilul metabolic al celor care vor prezenta recurenţe nu este deloc diferit faţă de cei cu un singur episod de litiază renală, este recomandat ca la toţi pacienţii cu litiază renală să se facă un minim bilanţ (anamnestic, clinic şi paraclinic) pentru depistarea unor eventuale patologii asociate care favorizează apariţia litiazei renale (chiar dacă acest bilanţ nu include şi determinări din urina/24 ore). Evaluarea iniţială este indicată în special la vârstnici, pacienţi cu rinichi unic, cu infecţii urinare repetate sau la persoanele la care este nevoie intervenţie chirurgicală.

Se va evalua:

- Vârsta şi istoricul familial.
- Statusul volemic, diureza, aportul hidric.
- Evaluare atentă a obiceiurilor alimentare. O dietă bogată în sodiu, o dietă bogată în proteine de origine animală, în purine sau oxalați ar putea contribui semnificativ la formarea calculilor.
- Evaluarea unor posibile boli asociate precum diabetul zaharat, guta, sindromul metabolic, boli gastrointestinale (diaree cronică, rezecţie ileală, bypass jejunoileal, intervenţie chirurgicală gastrică pentru scădere în greutate).
- Evaluarea unor posibile patologii care pot să determine hipercalcemie (determinări secundare, sarcoidoză, mielom multiplu, hiperparatiroidism, imobilizare prelungită).
- Dacă există istoric de infecţii urinare repetate (posibil cu organisme ureazoformatoare).

Investigaţii paraclinice

1. Imagistice

- *Tomografia computerizată spiral (CT) fără substanţă de contrast* reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul litiazei renale.
  - Avantaje : nu necesită administrare de substanţă de contrast, evidenţiază calculi de dimensiuni mici (nedetectabili prin altă metodă imagistică, chiar şi calculi de până la 1 mm), evidenţiază calculi de acid uric pur.
  - Dezavantaje: doza cumulativă de radiaţii este destul de mare mai ales la pacienţii cu litiază renală recurentă ce necesită expuneri repetate, nu se efectuează la femei însărcinate.
- *Ecografia* este o metodă noninvazivă, extrem de utilă mai ales pentru evidenţierea calculilor cu localizare în rinichi sau ureterul proximal, folosită frecvent pentru evidențierea obstrucției.
  - Avantaje : nu expune pacientul la radiaţii (însă de multe ori după examinarea ecografică de primă intenţie, este nevoie de completarea investigaţiilor prin computer tomograf spiral).

- Dezavantaje : nu evidenţiază calculii de dimensiuni mici și are utilitate limitată pentru calculii cu alte localizări
- Radiografie abdominală este des folosită.
  - Avantaje : uşor accesibilă.
  - Dezavantaje: nu evidenţiază calculi radiotransparenţi (de exemplu calculii de acid uric pur), nu poate evidenţia calculii de dimensiuni mici.
- Urografia folosită foarte mult în trecut, poate fi utilă în anumite cazuri selectate (evidenţiază calculii ureterali).

2. Investigaţii de laborator

- Examen sumar de urină şi sediment (! pHul urinar: pH<5,5 posibil calculi de acid uric; ph 6,5-7,2 posibil acidoză tubulară renală distală completă sau incompletă; pH >7,4 posibil calculi de struvit). Cristaluria puțin utilă pentru diagnostic, prezența cristalelor în sedimentul urinar fiind întâlnită chiar și în absența calculilor. Excepţie: cistina - prezenţa ei în urină este considerată patologică.
- Urocultură.
- Examinări sangvine: uree, creatinină, bicarbonat, acid uric, calciu, fosfor, parathormonul intact (dacă calciul seric este crescut).
- Evaluarea din urina/24 de ore (! după o dietă normală): calciu, fosfor, oxalat, citrat, acid uric, sodiu urinar.

3. **Analiza compoziţiei calculului eliminat** are un rol important în conduita terapeutică.

Diagnostic pozitiv şi diferenţial

Diagnosticul pozitiv este sugerat de către manifestările clinice specifice şi este confirmat de investigaţii imagistice (computer tomograf fară contrast sau ecografie renală care poate fi folosită iniţial pentru evidenţierea litiazei).

Deoarece frecvent examenul clinic şi probele de laborator sunt nespecifice, tehnicile imagistice (vezi examinările imagistice de mai sus descrise) joacă un rol important atât pentru diagnosticul pozitiv cât şi pentru diagnosticul diferenţial.

Diagnostic diferenţial:

- Colica renală ≠ pielonefrită acută, cistită acută (dacă calculul e situat la jocnţiunea uretrovezicală), necroză papilară, colecistita acută, apendicita acută, anevrism de aortă abdominală, diverticulita, dureri de la nivelul coloanei vetebrale, zona zoster, cauze ginecologie, obstrucţie ureterală de altă etiologie.

❖ Hematuria ≠ tumori, infecţii, hematuria glomerulară, tubulointerstiţială.

Conduita terapeutică

1. Tratament igienodietetic

- Aport hidric bogat (pentru a obţine o diureză > 2-2,5 litri/zi).
- Regim hiposodat (<2g sare/zi).
- Regim moderat hipoproteic (0,8-1g/KgC/zi), evitare proteine de origine animală.
- În funcţie de modificările urinare ce se detectează se impun următoarele recomandări:
  - Hipocitraturie - dietă bogată în fructe şi legume (conţin substanţe alcaline) şi aport scăzut de proteine de origine animală (substanţe acide).
  - Hiperoxalurie - se evită alimente bogate în oxalaţi.
  - Hiperuricozurie - se evită alimente bogate în purine.

Alimente bogate în oxalaţi: fasole, spanac, cacao, ciocolată, cai negru, nuci, unt de arahide, portocale, lămâie, afine, căpşuni.

Alimente bogate în purine: organe animale (precum ficat, rinichi, inima, creier), carne (de porc miel, vită, pui), peşte (sardine în conservă, hering, cod, ton, crap), bulion, conopidă, fsole, linte, ciuperci

  - Hipercalciurie: dietă adecvată de calciu, evitare suplimente de calciu, evitare poteine de origine animală, regim hipodat.

Se pare că restricţia dietară de calciu se asociază cu indienţă crescută a litiazei urinare. Calciu din alimentaţie se leagă de oxalaţi ingeraţii şi se elimină la nivel intestinal. Din păcate acest efect nu este obţinut prin suplimente alimentare de calciu, suplimetele de calciu nu sunt indicate la pacienţii cu litiază renală, calciu fiind recomandat a obţine din alimentaţie. Studii recente au demonstrat că la pacieţii cu deficit de calciu se pot administra suplimete de vitamina D (colecalciferol sau ergocalciferol), neexistând riscul de a agrava hipercalciuria sau de a creşte riscul de formare a litiazei renale.

2. Tratament medicamentos

a) Simptomatic

- Antiinflamatoare nonsteriodiene sunt extrem de eficiente (intravenos sau per os în funcţie de gravitatea cazului).
- Opioide (morfina, meperidină).
- Antiemetice.

b) **Medicamente ce favorizează eliminarea calculuilor** cu antispastice, blocante ai canalelor de calciu, alfa blocante.

Atât nifedipina cât şi tamsulosinul sunt eficente în a favoriza eliminarea calculilor, totuşi recente sugerează că administrarea de tamsulosin ar fi superioară administrarii de nifedipină în acest scop. La ora actuală dacă calculul este mai mic de 10 mm se recomandă administrarea de alfa blocant (0,4mg tamsulosin pe zi) timp de 4 săptămâni.

c) Metode de prevenţie

d) Tratamentul complicaţiilor

- Al infecţiilor.
- Al insuficenţei renale.

Pe lăngă măsurile generale aplicate, tratamentul şi metodele de prevenţie diferă în funcţie de natura calculilor, prezentând anumite particularităţi.

***Litiaza de oxalat de calciu*:**

- Reducerea aportului de proteine animale, dietă bogată în calciu (la nivel intestinal se formeză complexe de calciu oxalat, aşa că doar o cantitate mică de oxalat va rămâne liberă şi va fi reabsorbită, rezultând nivele reduse de oxalat în urină).
- Administrare diuretice tiazidice - utile la pacienţii cu hipercalciurie (reduc excreţia urinară de calciu). Este obligatorie asocierea unei diete hiposodate.
- Sistare diureticelor de ansă (furosemid) deoarece favorizează hipercalciuria.
- Citrat de potasiu (dacă citratul urinar este redus).
- Alopurinol (dacă restricţia dietetică nu reduce uricozuria); s-a observat că reduce cu 50% riscul de recurenţă la pacienţii cu litiază cu oxalat de calciu recurentă şi hiperuricozurie izolată asociată.
- Dacă există hiperoxaluria se vor evalua/trata/îndepărta cauzele (aport dietetic în exces, boli intesinale, deficite metabolice, intoxicație etilenglicol, hiperoxaluria primara, exces de vitamina C).
- Dacă se decelează un hiperparatiroidism primar - tratament medicamentos/ chirurgical. Bifosfonații înhibă osteoclastele, reduc calciu seric, însă nu controlează hipercalciuria. Tratamentul chirurgical este de elecție, calciul seric revine la normal, calciuria se reduce.
- Evitare ingestie de suplimente pe bază de calciu.

Litiaza de fosfat de calciu:

- Evitarea unei diete bogate în fosfor, aportul de suplimente de calciu sau a consumului de fructe şi legume (litiaza de fosfat de calciu se formează la un pH urinar alcalin).
- Administrare diuretice tiazidice (reduc excreţia urinară de calciu).
- **!** la administrarea de subsanţe alcaline (citrat de potasiu) în încercarea de a creşte citratul urinar, deoarece determină creşterea pHului urinar ceea ce determină un risc crescut pentru formarea de calculi de fosfat de calciu.

Litiaza de acid uric:

- Dietă restrictivă în purine, scăderea consumului de proteine de origine animală.
- Creşterea consumului de fructe şi vegetale (determină creşterea pHului urinar).
- Creşterea pHului urinar peste 6,5 prin administarea de substanţe alcaline (citrat de K).
- Alopurinol este un agent de linie a 2-a, se administrează dacă pacientul are hiperuricozurie marcată şi nu se reuşeşte creşterea pHului urinar peste 6,5.

Litiaza de cistină:

- Creşterea consumului de fructe şi legume ce ar putea creşte solubilitatea cistinei prin creşterea pHului urinar (calculii de cistinină se formează la un pH acid).
- Alcalinizarea urinii prin suplimentare cu substanţe alcaline (frecvent pe bază de potasiu).

- Anumite medicamente precum tiopronina, D-penicilamina – rol limitat datorită efectelor adverse.

Calculii de struvit:

- Tratamentul este dificil chiar şi prin tehnici chirurgicale. În principiu se încearcă îndepărtarea completă a tuturor fragmentelor de calculi (frecvent nefrolitotomie), iar pentru prevenirea recurenţelor se încearcă prevenirea infecţiilor urinare.
- Tratament medicamentos: acidul acetohidroxamic inhibă urează, însă folosirea lui este limitată datorită efectelor adverse, nu este recomandat la clearance creatininic sub 60ml/min.
- Se poate încerca chemolzia care implică irigarea rinichiului (prin nefrostomă sau ureter) în încercarea de a dizolva calculii cu substanţe precum Hemiacidrin 10% la un pH de 3.9 - însă rolul chemolizei este controversat.

3. Tratament urologic

Aproximativ 10-20% din cazuri necesită tratament chirurgical. Probabilitatea ca un calcul să fie eliminat depinde de mărimea acestuia.

- < 2 mm - majoritatea sunt eliminaţi spontan (doar 5% necesită alte inteventţii), timpul mediu de elimare fiind de aproximativ 8 zile.
- 2-4 mm - (17% necesită interveţie), timp mediu de eliminare aproximativ 12 zile.
- 4-6 mm - (doar 50% sunt eliminati spontan) in aproximativ 22 de zile.
- > 7 mm - eliminare spontană puţin probabilă.
- > 10 mm - necesită intervenţie urologică.

Consultul urologic se impune:

- De urgenţă: urosepsis, injurie renală acută, anurie, greţuri, vărsături, durere intensă perisitentă.
- Obstrucție persistentă, calcul ce nu este eliminat în 4-6 săptămâni.
- Calcul puțin probabil să fie eliminat spontan (mai mare de 7 cm).
- Calculi coraliformi.

Conduita urologică :

- Diferă în funcție de dimensiunea şi localizarea calculilor.

➢ Calcul < 10mm cu
  - localizare proximală: litotriţie extracorporeală cu unde de şoc (ESWL) sau ureteroscopie (litotriţie cu laser/extragerea calculului) ;
  - localizare distală: se preferă ureteroscopia.

➢ Calcul > 10mm: se preferă ureteroscopia în detrimentul ESWL.

➢ Calculi complecşi >20mm: nefrolitotomie percutană.

- Dacă pacientul este cu stare septică se temporizează tratamentul definitiv şi se amplasează nefrostomie percutană sau stent ureteral.

Tuberculoza tractului urinar

Tuberculoza o problemă importantă de sănătate, afectând aproximativ 15-20 de milioane de persoane în întreaga lume. Tuberculoza genito-urinară apare la aproximativ 5% din cazurile cu tuberculază activă.

Etiopatogeneză

Agentul etiologic incriminat cel mai frecvent: *Mycobacterium tuberculosis* - bacil aerob, slab gram pozitiv, acid-alcoolorezistent.

Afectarea renală apare cel mai frecvent prin diseminare hematogenă secundară unei tuberculoze pulmonare (simptomatice sau asimptomatice), având loc în momentul infecţiei pulmonare primare, sau mai rar în cazul reactivărilor târzii și a bolii miliare.

Iniţial diseminarea la nivel renal apare prin formare de leziuni granulomatoase la nivelul gomerulilor bilateral. Granulamele corticale astfel formate sunt de obiecei dorrmante timp de câțiva ani şi se vindecă în general fară să producă nici un fel de afectare renală.În anumite cazuri după o perioadă de latență apare reactivarea granuloamelor (uneori chiar și pană la 30 de ani distanță față de infecția inițială). Desi diseminarea hematogenă determină afectare renală bilaterală, apariția clinică a boli este cel mai frecvent unilaterală. Granuloamele cresc, erodează ţesuturile din jur şi se rup în lumenul tubular. Bacili tuberculoși determină afectare medulară progresivă cu extinderea în sistemul pelvicaliceal, uneori cu apariția de necroze papilare sau cu formarea de caverne cazeoase. Astfel, bacili sunt eliberaţi în pelvisul renal, uretere, vezica urinară, uretră, prostată, epididim producând leziuni similare şi la acest nivel. Ulterior în evoluția boli apare fibroză și calcifieri determinând stricturi ureterale, chiar şi calcifierea întregului tract urinar.

Manifestări clinice

Sunt variabile, frecvent apar la aproximativ 5-15 ani după infecția primară.

- Asimptomatici (25% din cazuri), detectată la analize de laborator de rutină/ sau autopsie.
- Asimptomatici cu anomalii urinare persistente (25% din cazuri): leucociturie + urocultură sterilă și/sau hematurie.
- Semne şi simptome de infecţie urinară (40%): disurie, polakiurie, durere abdominală în etajul abdominal inferior, uneori durere lombară, ca infecții urinare ce nu răspund la antibioticele uzuale.

- Simptome constituționale (rare, <20%): febră, scădere în greutate, tuse, hemoptizii (bacilii sunt dormanți pe termen nedifinit, ruptura granuloamelor se produce de obicei prin reactivare ulterioară, afectarea renală apare independent de afectarea altor organe).
- Semne de date de afectarea extrarenală: stricturi ureterale, vezica urinară contractată, calcificări de vezicule seminale, prostată.

Examinări paraclinice

Funcția renală este în general normală; afectarea tractului urinar inferior, stricturile ureterale bilaterale (mai rar, pentru că de obiecei se observă afectare unilaterală) pot cauza uropatie obsrtuctivă iar în cazuri severe pierderea funcției renale.

1. **Examinări urinare**

- Examen sumar de urină : leucociturie ± hematurie, prezente la 90% dintre pacienți (fără proteinurie masivă, fără cilindrii celulari). Urina este în general acidă.
- Examinarea sedimentului urinar și evidențierea bacililor acido-alcoolo rezistenți folosind fixarea Ziehl-Nielsen este sugestivă dar nu este patognomonică, astfel încât diagnosticul pozitiv nu trebuie să se facă doar pe baza acestei examinări.
- Uroculura pe medii uzuale sterilă.
- Cultura urinară pe mediu special (Löwenstein Jensen/ Middlebrook) pentru evidentierea bacililor tuberculoși, reprezintă *standardul de aur*.

Se efectuează cel putin trei culturi urinare consecutive (având în vedere că bacilii sunt devărsați în urină intermitent - dacă se prelevează o singură probă doar 30-40% din culturi sunt pozitive chiar dacă există o boală activă). Timpul necesar pentru pozitivarea acestor culturi este lung, între 2-8 saptămâni.

- Există în practica clinică metode noi de detectare a micobacteriilor rapidă (2-10 zile), precum cele radiometrice (detectează CO_2 radioactiv eliberat de micobacterii folosind acidul palmitic) sau alte metode noi non-radiometrice.
- Există tehnici noi propuse pentru detectarea micobacteriilor prin amplificare genică (PCR), însă locul lor în practica clinică nu este stabilt şi nu sunt accesibile pe scară largă.

2. **Examinări imagistice** (sugestive dar nu patognomonice)

- *Urografia* este o examinare extrem de importantă pentru diagnostic (cu toate acestea ea poate fi normală în stadii timpuri).

Anomalile decelate pot fi unilaterale sau bilaterale, pot să se asemene cu o pielonefrita cronică sau cu necroza papilară datorată altor cauze (precum abuzul de analgezice). În stadii timpuri se pot observa neregularităţi/eroziuni ale marginilor papilare, ulterior apar cavităţi ce comunică cu sistemul pelvicaliceal, apar cicatrici ale parenchimului, calcifieri (acestea apar în 30% din cazuri, iar în stadii avansate se poate observa calcifierea întregului tract urinar), stricturi. Granuloamele locale şi calicele dilatate nu se umplu cu contrast producand un efect de masă. La nivelul ureterelor se pot evidenţia calcifieri, stricturi sau defecte de umplere. Peretele vezicii urinare se îngroasă, se poate observa reducerea capacităţii vezicii urinare.

- Tomografia computerizată are un rol complementar urografiei.
- Ecografia este mai putin sensiblilă comparativ cu urografia (în stadii iniţiale poate fi normală, iar în stadii avansate poate evidenţia ureterohidronefroză, calcificări, posibile abcese, vezică urinară cu pereţi îngroşaţi).
- Cistoscopie ±biopsie.

3. **Examen histologic**

- granulom cavitar epiteliod; se poate face cultură de ţesut pe mediu solid.

Diagnostic

- Înalt sugestiv: disurie, anomalii urinare (leucociturie şi/sau hematurie) cu urocultură sterilă, modificări sugestive decelate urografic, istoric de tuberculoză, test cutanat pozitiv la tuberculină (indica doar expunerea anterioară la antigen, nu înseamnă infecţie activă; însă un test negativ, în absenţa unui pacient cu imunosupresie exclude practic infecţia).
- Pacienţi cu risc: vârstnici, pacienţi imunodeprimaţi, pacienţi expuşi, cu tuberculoză în alte teritorii.
- Identificarea *M. tuberculosis* prin culturi urinare specifice *este testul diagnostic definitiv*.

Tratament

1. Medicamentos

- Răspunde la cure mai scurte decât tuberculoza pulmonară deoarece antituberculostaticele majore realizează concentraţii crescute în urină şi pentrează bine leziunile caviatare

- Antituberculostatice (6 luni) :
  - ❖ Izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă (2 luni – faza de atac)
  - ❖ Izoniazidă + rifampicină (încă 4 luni)
- În cazurile rezistente la terapie se asociează în general etambutol în primele 2 luni.
- La bărbați având în vedere posibila concentrare de bacili la nivel prostatic se preferă prelungirea tratamentului cu încă 3-6 luni

2. **Chirurgical** - rol limitat; pentru tratamentul complicaţiilor.

- În cazul sticturilor ureterale severe/ apariției uropatiei obstructive: implantare de stent, pielopastie, reinplantare uretere
- Afectarea severă a vezicii urinare: reconstrucție, augmentare chirurgicală

Pentru dovada vindecării este necesară documentarea cu uroculturi specifice.

Monitorizare

- Se vor efectua 3 culturi urinare consecutive pentru M. tuberculosis la 2 luni după începerea tratamentului (dacă culturile rămân pozitive se testează sensibiltatea şi se modifică tratamentul corespunzător), ulterior se repetă culturile la finele tratamentului, la 3 luni, respectiv 1 an.
- Radiologică: monitorizarea calcificărilor renale, a stricturilor ureterale (acestea pot progresa, ulterior dar chiar și în timpul tratamentului).